

Novi oralni antikoagulansi u intervencijskoj kardiologiji

Boško Skorić¹, Kristina Narančić Skorić², Davor Miličić¹

¹Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Klinika za bolesti srca i krvnih žila, KBC Zagreb

²Poliklinika za prevenciju kardiovaskularnih bolesti i rehabilitaciju „Srčana“, Zagreb

SAŽETAK Smjernice za zbrinjavanje bolesnika liječenih oralnim antikoagulansima (OAK) u kojih se planira elektivna ili hitna perkutana koronarna intervencija (PCI) uglavnom su temeljene na preporukama eksperata, a manje na kliničkim dokazima, jer je ta specifična skupina bolesnika u istraživanjima intervencijskoga kardiološkog liječenja bila vrlo rijetko ili nikako zastupljena. Međutim, ipak postoje određena pravila kojih se valja pridržavati. Općenito, nakon implantacije potpornice propisuje se trojna terapija koja se sastoji od OAK-a, bilo antagonista vitamina K (VKA) ili novoga oralnog antikoagulansa (NOAK), acetylsalicilne kiseline i klopidogetela nakon čega slijedi kombinacija OAK-a i jednoga antitrombotnog lijeka do ukupno 12 mjeseci i potom terapija samo OAK-om. Trajanje trojne terapije ovisi o kliničkim okolnostima u kojima je učinjen PCI (akutni koronarni sindrom vs. elektivni PCI), o individualnom riziku za krvarenje i tromboembolijske komplikacije kao i kompleksnosti koronarne bolesti.

KLJUČNE RIJEČI antagonisti vitamina K; novi oralni antikoagulansi; perkutana koronarna intervencija; varfarin; potpornica (*stent*)

Bolesnici na oralnoj antikoagulantnoj terapiji (OAT) čine 5–8% onih koji se podvrgavaju koronarografiji i/ili perkutanim koronarnim intervencijama (PCI, engl. *percutaneous coronary intervention*) pa nije rijetkost susresti se s izazovima njihova periproceduralnog i postproceduralnog zbrinjavanja. Takvi su bolesnici u istraživanjima intervencijskoga kardiološkog liječenja bili vrlo rijetko ili nikako zastupljeni te su i preporuke za njihovo liječenje uglavnom temeljene na konsenzusu ekspertnih skupina poput EHRA (engl. *European Heart Rhythm Association*), EAPCI (engl. *European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions*), ACCA (engl. *Acute Cardiovascular Care Association*) i Radne skupine za trombozu Europskoga kardiološkog društva.¹

Stvar je dodatno komplicirana uvođenjem u praksu novih i snažnijih antiagregacijskih lijekova poput tika-grelora i prasugrela te novih oralnih antikoagulantnih lijekova (NOAK) poput dabigatrana, epiksabana i rivaroksabana. Cilj je ovoga pregleda prikazati sadašnje praktične preporuke o zbrinjavanju takvih bolesnika prije, tijekom i nakon invazivnih kardioloških postupaka i liječenja.

PERIPROCEDURALNO ZBRINJAVANJE BOLESNIKA PRI KORONARNIM INTERVENCIJAMA

Elektivne koronarne intervencije. Metaanalize pokazuju da je koronarografiju i perkutanu koronarnu

intervenciju (PCI) u bolesnika na terapiji varfarinom u terapijskom rasponu INR-a (engl. *international normalized ratio*), tj. od 2 do 3, moguće sigurno učiniti bez prekida primjene lijeka i premoštenja heparinom.² U takvom slučaju, vaskularni pristup izboru svakako je transradijalni. Kako je terapijski INR često nedostatan da spriječi okluziju radijalne arterije nakon postupka, tijekom transradijalnog pristupa preporučuje se dodatna antikoagulacija reduciranom dozom nefrakcioniranoga heparina (UFH, engl. *unfractionated heparine*) u dozi 50 i.j./kg.³ Dodatna antikoagulacija UFH-om nije potrebna u slučaju elektivnoga transfemoralnog pristupa pod terapijskim INR-om, zbog nedokazane koristi, ali i povećana rizika za krvarenje.⁴ Međutim, privremeni prekid primjene varfarina s normalizacijom koagulograma, s premoštenjem ili bez premoštenja heparinom opravdan je ako se planira kompleksni PCI, poput rekanaliziranja kronične totalne okluzije (CTO, engl. *chronic total occlusion*) ili rotacijske aterektomije kad je rizik za fatalno krvarenje povišen, a ne postoji mogućnost trenutnog poništenja antikoagulantnog učinka lijeka. Valja napomenuti da eksperti Američkoga kardiološkog koledža (engl. *American College of Cardiology*) i Društva za kardiovaskularnu angiografiju i intervencije (engl. *Society for Cardiovascular Angiography and Interventions*) preporučuju odgađanje elektivnih zahvata u bolesnika na terapiji antagonistima vitamina K (VKA) dok INR ne padne na <2,2 kod transradijalnoga pristupa, odnosno na ≤1,8 kod transfemoralnoga pristupa.⁵

Ukoliko je bolesnik na terapiji nekim od NOAK-a, potrebno je privremeno prekinuti uzimanje lijeka tijekom minimalno 24 sata bez premoštenja UFH-om. Vrijeme prekida traje dulje ako bolesnik ima oslabljenu bubrežnu funkciju. U slučaju apiksabana i rivaroksabana ono iznosi ≥ 36 sata uz klirens kreatinina (ClCr) 15–30 mL/min, dok u slučaju dabigatrana traje ≥ 36 sata uz ClCr 50–80 mL/min odnosno ≥ 48 sata uz ClCr 30–50 mL/min.¹ Ako se PCI izvodi u takvim okolnostima, periproceduralno doziranje UFH-a je uobičajeno, tj. iznosi 70–100 i.j./kg.

Koronarne intervencije u akutnom infarktu miokarda sa ST-elevacijom (STEMI). U uvjetima akutnog infarkta sa ST-elevacijom (STEMI) nije moguće čekati prestanak učinka oralne antikoagulantne terapije jer se koronarografiji i primarnoj perkutanoj koronarnoj intervenciji (pPCI) sa svrhom rekanalizacije trombotičke okluzije mora pristupiti bez odgode. Valja očekivati da prednost transradijalnoga pristupa zbog znatne redukcije krvarenja u invazivnom liječenju bolesnika s akutnim koronarnim sindromom, u takvom scenariju bude još veća.^{6,7} Zbog trombogenih okolnosti u STEMI-ju, tijekom PCI-ja preporučuje se dodatna antikoagulacija UFH-om u reduciranoj dozi (50 i.j./kg) neovisno o tome je li bolesnik ranije uzimao VKA ili NOAC. Primjena inhibitora glikoproteinskih receptora IIb/IIIa, poput eptifibatida, ne preporučuje se zbog povećana rizika za krvarenje.⁸ S druge strane, eksperti Europskoga kardiološkog društva u Smjernicama za liječenje bolesnika s akutnim koronarnim sindromom bez ST-elevacije, ne preporučuju dodatak UFH-a ukoliko bolesnik na terapiji VKA-om ima INR $> 2,5$.⁹ Međutim, ne bi se smjelo odgađati rekanalizaciju okludirane arterije zbog iščekivanja vrijednosti INR-a.

Zbog manje krvarenja, neki centri umjesto UFH-a preferiraju periproceduralnu antikoagulaciju bivalirudinom (bolus 0,75 mg/kg, infuzija 1,75 mg/kg/h).^{10,11}

Koronarne intervencije u akutnom koronarnom sindromu bez ST-elevacije (NSTEMI-ACS). Preporuke za takve bolesnike ponešto se razlikuju ovisno o izvo-

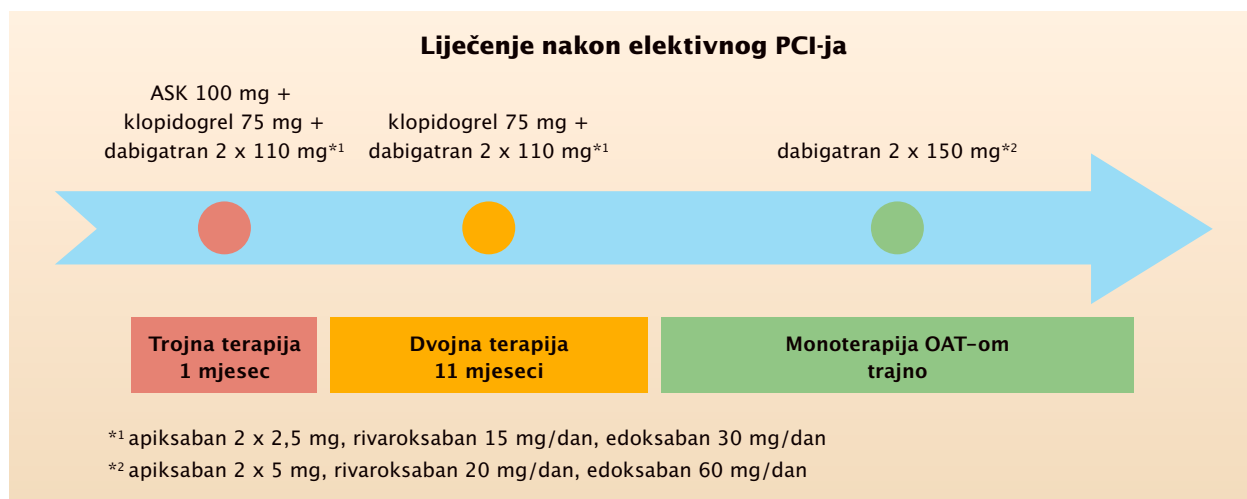
ru pa tako Smjernice za liječenje bolesnika s akutnim koronarnim sindromom bez ST-elevacije Europskoga kardiološkog društva savjetuju periproceduralnu antikoagulaciju UFH-om u reduciranoj dozi (60 i.j./kg) neovisno o tome kad je uzeta posljednja doza NOAK-a, a u bolesnika na terapiji VKA-om samo ako im je INR $< 2,5$.⁹ Europsko udruženje za aritmije (EHRA) u slučaju akutnoga koronarnog sindroma bez ST-elevacije, koji ne zahtijeva urgentnu koronarografiju, savjetuje odgodu iste barem 12 sati i privremeni prelazak na antikoagulaciju fondaparinuksom ili niskomolekularnim heparinom (LMWH).¹ Neki eksperti u takvom slučaju također savjetuju odgodu uzimanja NOAC-a tijekom 12–24 sata, nakon čega se preporučuje periproceduralna primjena UFH-a u reduciranoj (50 i.j./kg) ili punoj dozi (70–100 i.j./kg) ovisno o trajanju odgode. Primjena bivaluridina može imati prednost pred UFH-om u bolesnika s visokim rizikom za krvarenje.⁸ Svi se slažu da je vaskularni pristup izbora transradijalni.

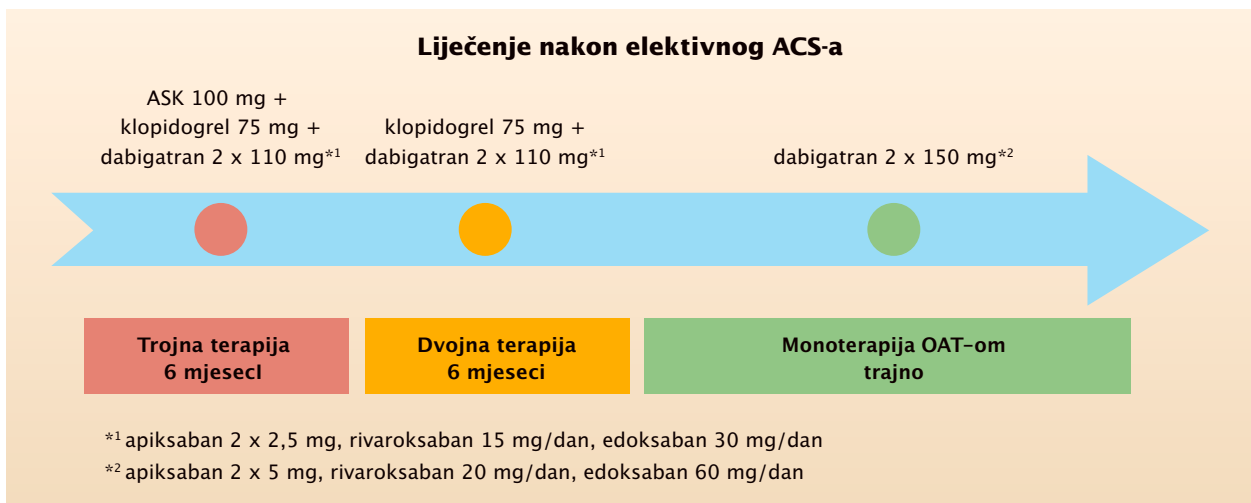
ODABIR ANTIAGREGACIJSKIH LIJEKOVA U BOLESNIKA KOJI SE LIJEČE ORALNIM ANTIKOAGULANSIMA

Dvojna antitrombotna terapija (engl. *dual antiplatelet treatment*, DAPT) u bolesnika koji se liječe oralnim antikoagulantnim lijekovima (OAK) uključuje acetilsalicilnu kiselinu (ASK) i klopidogrel. DAPT je nezaobilazan radi sprječavanja tromboze u implantiranim potpornicama, a ista se u trajanju od 12 mjeseci pokazala korisnom čak i u bolesnika nakon akutnoga koronarnog sindroma kojima nije učinjena perkutana koronarna intervencija.

Unatoč dokazanoj prednosti pred klopidogrelom u bolesnika s akutnim koronarnim sindromom u smislu redukcije ishemijskih komplikacija, tikagrelor i prasugrel se ne preporučuju kao dio trojne terapije jer povećavaju rizik za krvarenje već u dvojnjoj terapiji (DAPT).^{12,13} U akutnom koronarnom sindromu doza zasićenja ASK-om iznosi 150–300 mg, a klopidogrelom

SLIKA 1. Trajanje trojne terapije, tj. kombinacije dvojne antitrombotne terapije (DAPT) i oralnih antikoagulantnih lijekova (OAK) nakon elektivne perkutane koronarne intervencije (PCI)



SLIKA 2. Trajanje trojne terapije, tj. kombinacije dvojne antitrombocitne terapije (DAPT) i oralnih antikoagulantnih lijekova (OAK) u akutnom koronarnom sindromu (ACS)

300–600 mg. Doza održavanja ASK-a je 75–100 mg, a klopidogrela 75 mg.^{8,9} U svrhu smanjenja rizika za gastrointestinalno krvarenje preporučuje se primjena inhibitora protonске crpke u bolesnika s povišenim rizikom, tj. s anamnezom gastrointestinalnog krvarenja i/ili ulceracija, na terapiji nesteroidnim antireumaticima ili kortikosteroidima, ili ako imaju dva ili više čimbenika rizika: dob ≥ 65 godina, dispepsija, gastroezofagealni refluks, infekcija bakterijom *Helicobacter pylori*, konzumacija alkohola.⁹

Trajanje trojne terapije, tj. kombinacije DAPT-a i OAK-a nakon perkutane koronarne intervencije (PCI) ovisi o indikaciji, vrsti implantiranih potpornica, ali i o procjeni individualnog rizika za krvarenje. Nakon elektivnoga PCI-ja, trojna se terapija preporučuje u trajanju od jedan mjesec, nakon čega se nastavlja kombinacijom jednog antitrombocitnog lijeka (ASK ili klopidogrel) i oralnog antikoagulansa do ukupno 12 mjeseci od implantacije potpornice. Nakon dvanaest mjeseci kombinirane terapije, nastavlja se samo OAT-om (slika 1). Ako je rizik za krvarenje povišen, što znači HAS-BLED ≥ 3 (HAS-BLED = **H** – hipertenzija, **A** – abnormalna bubrežna ili jetrena funkcija, **S** – moždani udar, **B** – anamneza krvarenja ili sklonost krvarenju, **L** – labilni INR, **E** – stariji >65 godina, **D** – lijekovi koji predisponiraju krvarenje ili alkohol), trajanje takve kombinirane terapije može se skratiti na npr. šest ili čak tri mjeseca nakon čega se nastavlja samo OAK-om. Ako pak bolesnik s visokim rizikom za krvarenje ima nizak rizik za moždani udar, što znači $CHA_2DS_2VASc \leq 1$ u muškaraca i ≤ 2 u žena ($CHA_2DS_2VASc = C$ – srčano popuštanje, **H** – hipertenzija, **A** – dob ≥ 75 (2 boda), **D** – dijabetes, **S** – moždani udar ili TIA (2 boda), **V** – vaskularna bolest, **A** – dob 65–74 godina, **Sc** – ženski spol), možemo se čak odlučiti na DAPT bez dodavanja OAK-a.

Tijekom trajanja kombinirane terapije, uz VKA ciljni INR je niži i iznosi 2–2,5. Kao dio kombinirane terapije i NOAK se propisuju u reduciranoj dozi: dabigatran 2 x 110 mg, apiksaban 2 x 2,5 mg i rivaroksaban 15 mg/dan. Nakon dvanaest mjeseci nastavlja se samo s

OAK-om, pri čemu se u pravilu vraćamo na standardne ciljne vrijednosti INR-a uz VKA, odnosno standardno doziranje NOAK-a.^{1,9}

Nakon PCI-ja u akutnom koronarnom sindromu, trojna terapija (DAPT + OAT) se preporučuje tijekom šest mjeseci nakon čega se nastavlja kombinacijom jednog antitrombocitnog lijeka i OAT-a do ukupno 12 mjeseci od dijagnoze. Nakon toga, bolesnik se liječi samo oralnim antikoagulansom (slika 2). Ako je rizik za krvarenje visok (HAS-BLED ≥ 3), trajanje trojne terapije može se skratiti na tri mjeseca ili čak na jedan mjesec. U izabranih bolesnika visokog rizika za krvarenje i niskog rizika za trombozu u potpornici, može se izbjeći trojna terapija i od početka propisati dvojna kombinacija klopidogrela i OAK-a. Ukoliko je rizik za krvarenje visok, a rizik za moždani udar malen, vrijedi isto pravilo istaknuto u bolesnika nakon elektivnih zahvata, tj. moguće je propisati samo DAPT.

Na izgled terapijske sheme treba utjecati individualni koronarni rizik pa se tako odlučujemo na dulje trajanje trojne terapije u slučaju višega GRACE zbroja (GRACE >118), nakon implantacije potpornice u zajedničkom stablu lijeve koronarne arterije (LMCA) ili u zadnjoj prohodnoj koronarnoj arteriji ili u bifurkacijskim lezijama, uz potpornice prve generacije koje luče lijek (engl. *drug eluting stent*, DES).^{1,9}

IZBOR POTPORNICA (STENTS) U BOLESNIKA KOJI SE LIJEČE ORALNIM ANTIKOAGULANSIMA

Zbog povišena rizika za trombozu u potpornici nakon prerana prekida liječenja DAPT-om uz DES-ove prve generacije (*Cypher*, *Taxus*) preporučeno trajanje takve terapije nakon elektivnog PCI-ja u slučaju implantacije DES-a iznosi minimalno šest mjeseci, dok nakon ugradnje tzv. običnih metalnih potpornica (engl. *bare metal stent*, BMS) iznosi minimalno mjesec dana. Međutim, nove generacije DES-ova, osim prednosti pred BMS-ovima u smislu znatno manje učestalosti restenoze, pokazale su i manji rizik za nastanak tromboze u pot-

pornici.^{14,15} Zbog navedenoga se u bolesnika na trojnoj terapiji također preporučuje implantacija DES-ova nove generacije, osobito tamo gdje je visoki rizik za restenozu (bifurkacijske lezije, bolesnici sa šećernom bolešću i dr.).⁹

ZAKLJUČAK

Uz sve češće propisivanje novih oralnih antikoagulansa (NOAK) liječnici se u praksi sve češće susreću s izazovima zbrinjavanja bolesnika na oralnoj antikoagulantnoj terapiji tijekom perkutanoga koronarnog liječenja, tj. odlukama o vrsti i doziranju dodatnih periprocedu-

ralnih antikoagulansa, vrsti i trajanju antitrombotne terapije kao i nastavku oralne antikoagulantne terapije. Još uvijek ne postoje znanstveni dokazi o prednosti NOAK-a u odnosu na antagoniste vitamina K (VKA) kao dijelu kombinirane trojne ili dvojne terapije u bolesnika nakon implantacije potpornice. To pitanje, kao i eventualna prednost suvremenih antitrombotičnih lijekova, tikagrelora i prasugrela pred klopidoogrelom u određenim kombinacijama i dozama oralnih antikoagulansa (OAK) u liječenju bolesnika s akutnim koronarnim sindromom, trenutačno su predmet ispitivanja nekoliko kliničkih istraživanja.

Novel oral anticoagulants in interventional cardiology

Boško Skorić¹, Kristina Narančić Skorić², Davor Miličić¹

¹University of Zagreb School of Medicine, Department of Cardiovascular Diseases University Hospital Centre Zagreb, Zagreb, Croatia

²Cardiac Polyclinic „Srčana“, Zagreb, Croatia

SUMMARY *The guidelines for the management of patients treated with an oral anticoagulant therapy (OAT) undergoing elective or urgent percutaneous coronary interventions (PCI) are mainly based on the recommendations of experts, rather than on clinical evidence, because this specific group of patients in studies of interventional cardiological treatment were rarely or not presented. However, there are certain rules to be followed. In general, a triple therapy consisting of OAT, with either vitamin K antagonist (VKA) or novel oral anticoagulant (NOAC), aspirin and clopidogrel, is given after stent implantation and followed by a combination of OAT and single antiplatelet drug for up to 12 months and then OAT therapy alone. The duration of the triple therapy depends on the clinical setting (PCI in acute coronary syndrome vs elective PCI), the individual risk for bleeding and thromboembolism, as well as on the complexity of coronary artery disease.*

KEY WORDS *novel oral anticoagulants; percutaneous coronary intervention; stents; vitamin K antagonists; warfarin*

LITERATURA

1. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, et al. Updated European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace*. 2015 Oct;17(10):1467-507.
2. Jamula E, Lloyd NS, Schwalm JD, et al. Safety of uninterrupted anticoagulation in patients requiring elective coronary angiography with or without percutaneous coronary intervention: a systematic review and metaanalysis. *Chest*. 2010 Oct;138(4):840-7.
3. Panchoy SB, Ahmed I, Bertrand OF, Patel T. Frequency of radial artery occlusion after transradial access in patients receiving warfarin therapy and undergoing coronary angiography. *Am J Cardiol*. 2014 Jan 15;113(2):211-4.
4. Kiviniemi T, Karjalainen P, Pietilä M, et al. Comparison of additional versus no additional heparin during therapeutic oral anticoagulation in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol*. 2012 Jul 1;110(1):30-5.
5. Bashore TM, Balter S, Barac A, et al.; ACCF Task Force Members. American College of Cardiology Foundation/Society for Cardiovascular Angiography and Interventions expert consensus document on cardiac catheterization laboratory standards update: A report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus documents developed in collaboration with the Society of Thoracic Surgeons and Society for Vascular Medicine. *J Am Coll Cardiol*. 2012 Jun 12;59(24):2221-305.
6. Jolly SS, Yusuf S, Cairns J, et al.; RIVAL trial group. Radial versus femoral access for coronary angiography and intervention in patients with acute coronary syndromes (RIVAL): a randomised, parallel group, multicentre trial. *Lancet*. 2011 Apr 23;377(9775):1409-20.
7. Valgimigli M, Gagnor A, Calabró P, et al.; MATRIX Investigators. Radial versus femoral access in patients with acute coronary syndromes undergoing invasive management: a randomised multicentre trial. *Lancet*. 2015 Jun 20;385(9986):2465-76.
8. Rubboli A, Faxon DP, Juhani Airaksinen KE, et al. The optimal management of patients on oral anticoagulation undergoing coronary artery stenting. The 10th Anniversary Overview. *Thromb Haemost*. 2014 Dec;112(6):1080-7.
9. Roffi M, Patrono C, Collet JP, et al. 2015 ESC Guidelines: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2016 Jan 14;37(3):267-315.
10. Stone GW, Witzenbichler B, Guagliumi G, et al.; HORIZONS-AMI Trial Investigators. Bivalirudin during primary PCI in acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2008 May 22;358(21):2218-30.
11. Kiviniemi T, Karjalainen P, Niemelä M, et al. Bivalirudin use during percutaneous coronary intervention in patients on chronic warfarin therapy. *Thromb Res*. 2014 Apr;133(4):695-6.
12. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2009 Sep 10;361(11):1045-57.
13. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, et al.; TRITON-TIMI 38 Investigators. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2007 Nov 15;357(20):2001-15.
14. Valgimigli M, Patialiakas A, Thury A, et al.; ZEUS Investigators. Zotarolimus-eluting versus bare-metal stents in uncertain drug-eluting stent candidates. *J Am Coll Cardiol*. 2015 Mar 3;65(8):805-15.
15. Bangalore S, Toklu B, Amoroso N, et al. Bare metal stents, durable polymer drug eluting stents, and biodegradable polymer drug eluting stents for coronary artery disease: mixed treatment comparison meta-analysis. *BMJ*. 2013 Nov 8;347:f6625.

ADRESA ZA DOPISIVANJE

Doc. dr. sc. Boško Skorić, dr. med.

Klinika za bolesti srca i krvnih žila Medicinskoga fakulteta Sveučilišta u Zagrebu i KBC Zagreb

Kišpatičeva 12, 10000 Zagreb

E-mail: bskoric3@yahoo.com

Telefon: +385 1 2367 501