

# Antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation and acute coronary syndrome



**Prof. Elina Trendafilova**

National Heart Hospital,  
Sofia, Bulgaria

Association of coronary artery disease and atrial fibrillation is common in clinical practice suggesting a combination of antithrombotic therapy with anticoagulant and antiplatelet drugs. The possible combinations are many, requiring strict and individual assessment according to the ischemic risk, the risk of bleeding, as well as the clinical context of coronary heart disease – acute coronary syndrome or chronic coronary heart disease. In this article recent trials and European guidelines on this topic are discussed.

**keywords:**

coronary artery disease, atrial fibrillation, anticoagulants, antiplatelet drug

## АНТИТРОМБОЗНА ТЕРАПИЯ ПРИ ПАЦИЕНТИ С ПРЕДСЪРДНО МЪЖДЕНЕ И ОСТЪР КОРОНАРЕН СИНДРОМ



**проф. д-р Елина Трендафилова**

Национална кардиологична болница,  
гр. София

В практиката често се среща съчетание на коронарна болест и предсърдно мъждене, което предполага комбинирана анти тромбозна терапия от антикоагулант и анти тромбоцитни медикаменти. Възможните комбинации са много, като се налага строга и индивидуална преценка според исхемичния риск и риска от кървене, както и от клиничния контекст на коронарната болест – остър коронарен синдром или хронична коронарна болест. В настоящата статия са разгледани последните проучвания с комбинирана анти тромбозна терапия и европейските препоръки за избор на антикоагуланти и антиагреганти.

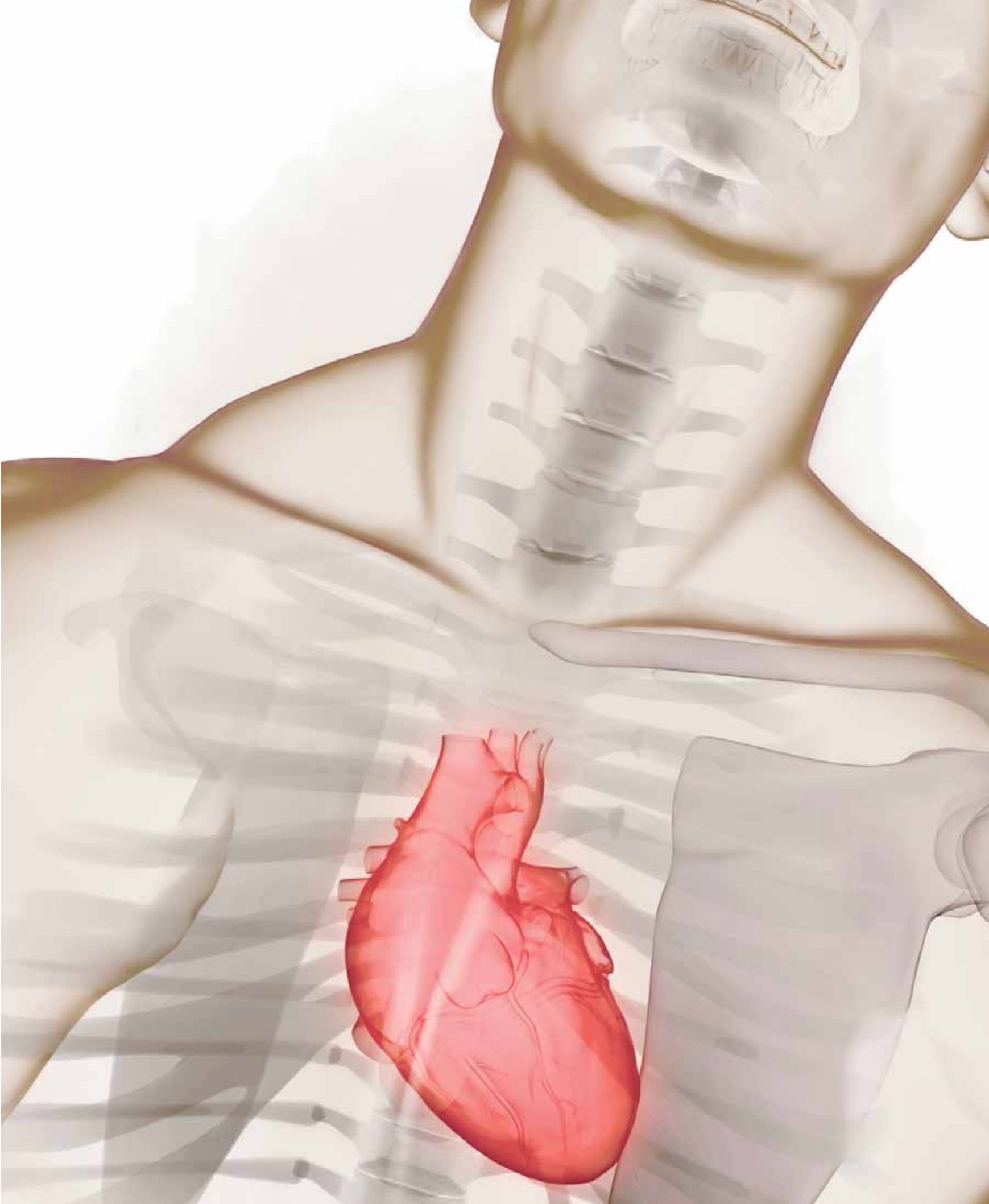
**К**оронарната болест е сериозен здравен проблем, основна причина за смърт и инвалидизация в развитите страни<sup>[1-3]</sup>. Една трета от общата смъртност при хора над 35 години се дължи на коронарна болест (КБ). Коронарната болест е сред най-разпространените сърдечно-съдови заболявания и нейната честота нараства с възраст-

та – приблизително всеки втори мъж и всяка трета жена на средна възраст имат някакви симптоми на КБ<sup>[4]</sup>. В основата на превенцията на сърдечно-съдовите събития и смъртността при налична коронарна болест стои анти тромбозната терапия успоредно с агресивния контрол на рисковите фактори.

Анти тромбозната терапия при

остър коронарен синдром (ОКС) зависи от наличието на съпътстващи коморбидности и индикации за продължително лечение с орални антикоагуланти (ОАК) като предсърдно мъждене (ПМ), наличието на клапна протеза, пристенна левокамерна (ЛК) тромбоза, ЛК аневризма, тежка ЛК дилатация и систолна дисфункция, венозен тромбоембо-

**Ключови думи:**  
коронарна болест,  
предсърдно  
мъждене,  
антикоагуланти,  
антиагреганти



лизъм (VTE), анамнеза за емболичен инцидент. Значение има и времето от началото на ОКС – в първите 12 мес. или в хроничната фаза. При пациенти с ОКС и съпътстващи индикации за продължително лечение с ОАК препоръките са за лечение с парентерален антикоагулант и двойна антитромбоцитна терапия (ДАТ) в болничната фаза, последвани от ОАК заедно с ДАТ (тройна антитромбозна терапия – ТАТ) за 1-12 мес. или ОАК и един антиагрегант (двойна антитромбозна терапия – ДАТ) за 12 мес., а след това продължителна терапия с ОАК или само с ацетилсалицилова киселина (АСК) в зависимост от коморбидността<sup>[5-9]</sup>. На какво се базират тези препоръки?

Тромбоцитите са в основата на атеротромбозата при коронарна болест, като тяхното включване в тромбозния процес може да започне с активирането на различни тромбоцитни рецептори, а това предполага комбинирането на различни антитромбоцитни медикаменти с доказано адитивен ефект. При ОКС тромбоцитите са повече и по-активни от тези при здрави контроли или при пациенти с хронична коронарна болест. Високата остатъчна тромбоцитна активност след ОКС корелира с по-лоша прогноза – по-висока смъртност и по-голяма честота на сърдечно-съдови събития<sup>[10]</sup>, което предполага удължено лечение с ДАТ за повече от 12 месеца след ОКС. В острата фаза на ОКС рано се активира и тромбинът, като плазмените му стойности са по-високи спрямо тези при болни със стабилна коронарна болест, което е предпоставка за лечение и с антикоагуланти в острата фаза на ОКС<sup>[11]</sup>. Високи персистиращи стойности на протромбин са намерени и на шестия месец след началото на

ОКС, което е теоретична основа за продължително комбинирано анти-тромбозно лечение с ОАК и анти-тромбоцитни медикаменти за една година след остро събитие<sup>[12]</sup>. В дългосрочен аспект тромбоцитите и хемостазната система участват в атерогенезата, като съществува двупосочна връзка между тромбоза и възпаление и тя се опосредства както от взаимодействието между тромбоцити и моноцити, така и от връзката между ендотела и тромбина чрез протеаза-активираните рецептори. Това предполага продължително лечение с комбинирана антитромбозна терапия (антикоагулант и антиагрегант) и след първата година от ОКС<sup>[13]</sup>.

Когато се оценява балансът полза/риск на дадена терапия е най-добре това да се прави със статистическите показатели number needed to treat (NNT) и number needed to harm (NNH), които показват колко болни трябва да се лекуват с даден медикамент, за да се предотврати едно събитие (исхемично събитие в контекста на антитромбозната терапия) или да се предизвика едно нежелано събитие (кървене в контекста на антитромбозната терапия). Колкото по-голяма е разликата между двете величини, толкова по-благоприятен е балансът полза/риск, като NNT трябва да е достатъчно малка величина, а NNH – достатъчно голяма величина. В проучването CURE<sup>[14]</sup> този баланс е изключително благоприятен (NNT=47 и NNH=100), поради което ДАТ се наложи като златен стандарт в лечението на ОКС в първите 12 месеца независимо от наличието на СТ-сегмент елевация и от приложеното интервенционално, консервативно или оперативно лечение<sup>[5-9]</sup>. Новите P2Y12 инхибитори (празугрел и тикагре-

лор) доказаха своето предимство пред клопидогрел в големи рандомизирани проучвания и се наложиха в съвременната практика като предпочитан втори антитромбоцитен медикамент в лечението на ОКС в първите 12 месеца<sup>[15-18]</sup>. Всички тези данни обуславят препоръката за лечение на ОКС с ДАТ за 12 месеца като клас I индикация с ниво на доказателственост А във всички съвременни европейски ръководства<sup>[5-9]</sup> независимо от наличието на СТ-сегмент елевация и от проведената или не реваскуларизация. ДАТ се препоръчва за по-кратък срок и при стабилните форми на коронарна болест след стентирание, но не и при консервативно лечение<sup>[5-9]</sup>. Болните с коронарна болест са хетерогенна група по отношение на исхемичния риск и на риска от кървене и анти-тромбозната терапия трябва да се индивидуализира като се съобрази с баланса на тези рискове! Съгласно препоръките за лечение с ДАТ<sup>[7]</sup> продължителността на ДАТ би трябвало да се определя рано в хода на лечение на ОКС – при стентирание, използвайки PRECISE-DAPT скор: <http://www.precisedaptscore.com/predapt/webcalculator.html>, като при пациенти с висок риск от кървене (скор над 25 точки) се препоръчва по-кратка ДАТ за 3-6 месеца<sup>[23]</sup>.

### **Антитромбозна терапия при пациенти с коронарна болест и съпътстващи индикации в първите 12 месеца след ОКС**

При пациенти с коронарна болест и коморбидности, налагащи продължителна антикоагулантна терапия, се налага комбинирана антитромбозна терапия. Индикациите за продължителна антикоагулация включват: ПМ; клапна протеза; пристенна АК тромбоза; АК аневризма; тежка АК

дилатация и систолна дисфункция; ВТЕ; преживян емболичен инцидент. ДОАК са индицирани само при ПМ и ВТЕ, за всички останали индикации се прилагат само ВКА. В тази статия ще се ограничим само върху комбинираната анти тромбозна терапия при коронарна болест и предсърдно мъждене като най-често срещана коморбидност.

Предсърдното мъждене е най-честата продължителна аритмия, като засяга между 1 и 2% от възрастното население. Честотата на ПМ нараства с възрастта, като при пациенти над 80 години достига над 10%. Предвижданията са през 2050 г. около 15 млн. от населението на земята да страда от ПМ и над 50% от тези болни да са над 80 години<sup>[24,25]</sup>. Коронарната болест, като съпътстващо заболяване и рисков фактор, се среща сред пациентите с предсърдно мъждене в около 38%<sup>[25]</sup>. В България това съчетание е 36.5% според резултатите от епидемиологичното проучване REALIZE AF и 33.2% според данните от BALKAN-AF за България<sup>[26]</sup>. Честотата на ПМ сред пациентите със стабилни форми на коронарна болест е 12.5%<sup>[27]</sup>. Около 5 до 12% от пациентите с имплантиран стент имат едновременно и ПМ. В същото време пациентите със съчетание на ПМ и коронарна болест не се лекуват адекватно – само 36.6% получават антикоагулантна терапия за превенция на мозъчен инсулт въпреки високия емболичен риск, вероятно поради по-високата честота на лечение с двойна анти тромбоцитна терапия (9.7%)<sup>[27]</sup>. Наложително е да се балансира между риска от тромбоза и кървене при комбинирана антикоагулантна и анти тромбоцитна терапия. От едната страна е оценката на исхемичен/тромбозен риск

(инсулт, стент-тромбоза и сърдечно-съдови събития и смъртност), който трябва да се балансира с риска от кървене. Това поставя редица предизвикателства пред практикуващите лекари.

Общоприетите факти до момента за анти тромбозната терапия при КБ и ПМ са:

- Оралната монотерапия с ниска доза АСК е ефективна (спрямо плацебо) и е свързана с ниската честота на голямо кървене при пациенти с КБ<sup>[5-9]</sup>.
- Добавянето на втори анти тромбоцитен медикамент при пациенти с КБ (най-често P2Y12 инхибитор) към АСК увеличава ефективността с цената на повече кървене<sup>[5-9]</sup>, като нетната полза е в подкрепа на лечението с ДАТ в първите 12 месеца след ОКС.
- ВКА, добавени към АСК, намаляват честотата на реинфаркт, но значително увеличават честотата на голямо кървене след ОКС<sup>[28]</sup>. Необходимостта от мониториране на ефекта на ВКА и честото коригиране на дозата, намаляват придържането към терапията<sup>[29]</sup>.
- Добавянето на стандартна доза ОАК към двойната анти тромбоцитна терапия (т.нар. тройна анти тромбозна терапия) увеличава риска от кървене значително и е неприемлива за продължителен период от време<sup>[30]</sup>.
- Монотерапията с анти тромбоцитен медикамент, както и ДАТ, е недостатъчно ефективна за превенция на инсулт спрямо ВКА и ДОАК при съпоставим риск от кървене и следователно е неприемлива при ПМ<sup>[31,45]</sup>.
- ОАК самостоятелно не са достатъчно ефективни за превенция на

стент тромбоза<sup>[32-34]</sup>.

Анти тромбозната терапия при ПМ и КБ е поле на множество проучвания в последните години, като са натрупани и доста данни от реалния живот, отбелязва се и сериозен напредък в технологиите с навлизането на нови генерации стентове с по-малък риск от стент-тромбоза, изискващи по-кратък период на ДАТ. В европейското ръководство за диагноза и лечение на пациенти с предсърдно мъждене<sup>[53]</sup> подходът към комбинираната анти тромбозна терапия зависи от хеморагичния риск, клиничната форма на коронарна болест (ОКС или хронична коронарна болест) от това дали има поставен стент и вида му (метален или медикамент-излъчващ) и времето от ОКС/стенстиране. Най-общо в комбинираната анти тромбозна терапия се препоръчва антиагрегантите да са АСК и клопидогрел, не се препоръчват по-мощни P2Y12 антиагреганти поради липса на рандомизирани проучвания при пациенти в ПМ с коронарна болест, за ОАК допустими са ВКА и ДОАК, като ако се избере ВКА трябва да се поддържа INR 2.0-2.5, а за ДОАК се препоръчваше ниска доза независимо от възраст, телесно тегло и бъбречна функция.

Мета-анализ на няколко малки проучвания, включващ 14 921 болни, лекувани с ТАТ (ВКА, АСК и клопидогрел) показва, че ТАТ не е по-ефективна от двойната анти тромбозна терапия (ОАК и един анти тромбоцитен медикамент) по отношение превенцията на рекурентен миокарден инфаркт, стент тромбоза и обща смъртност, но значимо повишава риска от голямо кървене<sup>[36]</sup>. Първото рандомизирано проспективно проучване, което изключи АСК от

комбинираната антитромбозна терапия при пациенти с необходимост от продължително лечение с ВКА (в 69% индикацията е ПМ) и коронарен стент, беше WHOEST, но поради малкия брой пациенти то се възприе като хипотеза-генериращо. Първичната крайна точка (всякакво кървене до 1 година след ПКИ) е с честота 19.4% в групата с ДАТ и 44.6% в групата с ТАТ (HR 0.36; 95%CI, 0.26–0.50; P<0.001). Комбинираната вторична крайна точка от смъртност, миокарден инфаркт, инсулт, реваскуларизация на таргетния съд или стент тромбоза е била налице в 11.1% при ДАТ спрямо 17.6% при ТАТ (коригиран риск HR, 0.56; 95%CI, 0.35–0.91, P=0.025). Общата смъртност е също по-ниска в групата с ДАТ (2.5% срещу 6.3%, P=0.027). Основните критики към това проучване са, че е отворено за изследваните медикаменти и малко (само 279) болни получават ОАК и клопидогрел, като от тях само 180 пациенти са стентирани с медикамент-излъчващи стентове и следователно не може адекватно да оцени рискът от стент тромбоза<sup>[37]</sup>.

Продължителността на ТАТ е тествана в рандомизираното проучване ISAR-TRIPLE, което доказва, че по-кратката продължителност на ТАТ (6 седмици) е приемлива и не увеличава риска от исхемични събития<sup>[38]</sup>.

Няколко са рандомизираните проучвания с ДОАК срещу ВКА като двойна или тройна антитромбозна терапия при пациенти с неклапно ПМ и коронарен стент/ОКС – PIONEER AF-PCI с ривароксабан<sup>[39]</sup>, RE-DUAL PCI с дабигатран<sup>[40]</sup>, AUGUSTUS ACS/PCI с аликсабан<sup>[41]</sup> и ENTRUST-AF-PCI с едоксабан<sup>[42]</sup>.

Първото публикувано проспективно

рандомизирано проучване с ДОАК в комбинирана терапия след коронарен стент при съпътстващо ПМ е PIONEER AF-PCI с ривароксабан<sup>[39]</sup>. Включени са 2 124 болни с пароксизмално, персистиращо и перманентно ПМ и проведена ПКИ с имплантиран стент, рандомизирани в три рамене:

- **Група 1** (WOEST-подобно рамо) – ривароксабан 15 mg дн. (10 mg при креатининов клирънс 30-49 ml/мин) в комбинация с клопидогрел 75 mg за 12 мес.
- **Група 2** (ATLAS-подобно рамо) – ривароксабан 2x2.5 mg в комбинация с ДАТ (по преценка на лекуващия лекар) и с продължителност 1, 6 или 12 месеца (по преценка на лекуващия лекар), след това ривароксабан 15 mg (10 mg при креатининов клирънс 30-49 ml/мин.) в комбинация с АСК 75-100 mg до края на 12<sup>ти</sup> месец.
- **Група 3** (тройна терапия) с ВКА (прицелен INR 2-3) в комбинация с ДАТ (по преценка на лекуващия лекар) и с продължителност 1, 6 или 12 месеца (по преценка на лекуващия лекар), след това ВКА и ниска доза АСК (75-100 mg) до края на 12<sup>ти</sup> месец.

Първата доза на ривароксабан е била давана 72-96 ч. след сваляне на дезилето, а на ВКА – 12-72 ч. след сваляне на дезилето. Включените пациенти са били в около 50% с ОКС и са получавали основно клопидогрел, само 5% са били лекувани с тикагрелор. ВКА са били добре дозирани – TTR е 65%, а с INR над 3 са били 16.7% от болните. Проучването е с дизайн да тества безопасност и първичната крайна цел е клинично значимо кървене (комбинация от голямо кървене и клинично значимо неголямо кървене според

TIMI дефиниция), която е била налице при сигнификантно по-малко болни, лекувани с ривароксабан – 16.8% в група 1, 18.0% в група 2 и 26.7% в група 3; HR (група 1 спрямо група 3) 0.59 (CI 0.47-0.76); p<0.001; HR (група 2 спрямо група 3) 0.63 (CI 0.50-0.80; p<0.001). Исхемичните събития не са повишени – комбинираният показател от СС смъртност, МИ или инсулт е сходен в трите групи: 6.5% в група 1; 5.6% в група 2 и 6.0% в група 3, но проучването няма статистическата сила да докаже ефикасност на тестваните антитромбозни комбинации. Слабост на проучването е, че не може да отговори на въпроса дали по-ниската (15 mg при запазена бъбречна функция) от стандартната доза на ривароксабан (20 mg при запазена бъбречна функция), както и тестваната много ниска доза (съдова доза 2x2.5 mg) ривароксабан са ефективни за превенция на инсулт при пациенти с ПМ. Друг недостатък е, че проучването тества двойна терапия с ривароксабан срещу тройна терапия в ВКА, т.е. практически не е тествана тройна терапия с ривароксабан срещу ТАТ с ВКА.

Проучването RE-DUAL PCI е проспективно, многоцентрово, рандомизирано, отворено за медикаменти и заслепено за крайни събития изследване от фаза 3в<sup>[40]</sup>, което тества хипотезата, че двойната антитромбозна терапия с дабигатран и P2Y12 инхибитор (клопидогрел или тикагрелор) е не по-малко безопасна (noninferiority) спрямо класическата ТАТ с ВКА и ДАТ. В проучването са рандомизирани 2 725 пациенти с неклапно предсърдно мъждене, които са подложени на ПКИ (с ОКС в 51%). Изключени са болни с екстремно висок риск от кървене. Първичната крайна точка за безопасност е времето до първото голямо кърве-

не или клинично значимо неговолямо кървене. В проучването са използвани стандартните одобренни дози на дабигатран за превенция на инсулт/системен емболизъм при пациенти с неклапно предсърдно мъждане. Болните са рандомизирани в три рамене до 120 часа (минимум 6 часа след сваляне на дезилето, за предпочитане 72 часа) след ПКИ при стандартна анти тромбозна терапия интрапроцедурно:

- Двойна анти тромбозна терапия с дабигатран 2x110 mg и клопидогрел или тикагрелор в стандартни дози (по преценка на лекуващия лекар); АСК се изключва в момента на рандомизацията (група ДАТ-ДВ 110 mg).
- ДАТ с дабигатран 2x150 mg и клопидогрел или тикагрелор в стандартни дози (по преценка на лекуващия лекар); (група ДАТ-ДВ 150 mg).
- ТАТ с варфарин с прицелен INR 2.0-3.0 плюс клопидогрел или тикагрелор в стандартни дози (по преценка на лекуващия лекар) плюс АСК  $\leq 100$  mg дневно с фиксирана продължителност от един месец при метален стент и до 3 месеца при МИС; т.е. пациентите в това рамо повечето време също са на двойна анти тромбозна терапия (група ТАТ).

Пациентите в рамото с ТАТ са с добре дозиран варфарин: средният TTR, определен по метода на Rosendaal, е 64%. Повечето пациенти са били лекувани с клопидогрел и 12% с тикагрелор. Пациентите, лекувани с ДАТ с дабигатран (и двете дози), имат по-ниска честота на кървене в сравнение с ВКА в ТАТ – OR 0.52 (0.42-0.63);  $p < 0.001$  за дабигатран 110 mg и 0.72 (0.58-0.88);  $p = 0.002$  за дабигатран 150 mg. В проучването вторичната крайна точка за ефикасност: ком-

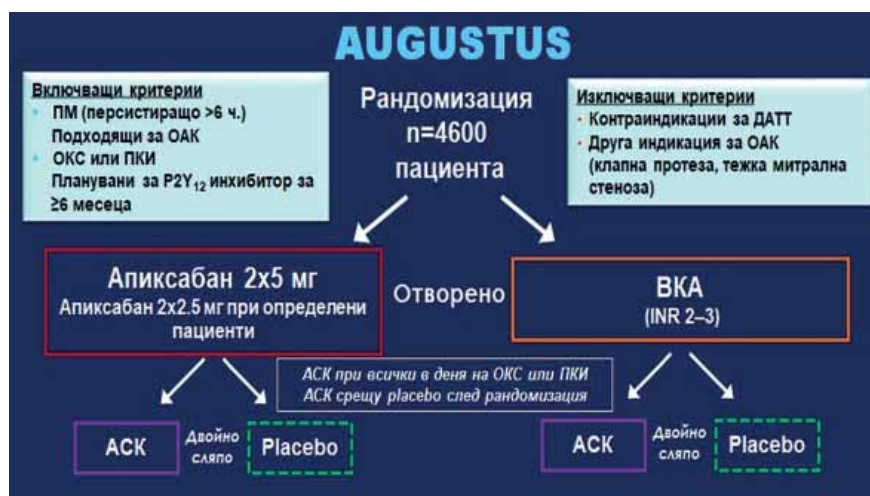
биниран показател от смъртност, тромбембolicни (ТЕ) събития и непланувана коронарна реваскуларизация, статистически покрива критериите за noninferiority, т.е. не се намира разлика в честота на ТЕ събития въпреки премахването на АСК от лечението след ПКИ – 13.7% (дабигатран) спрямо 13.4% (ВКА); HR 1.04 (0.84-1.29);  $p = 0.74$ ;  $p = 0.005$  за noninferiority. Авторите правят извода, че е налице нетна клинична полза за всяка от двете дози дабигатран, със значително по-добра безопасност при сходна ефикасност спрямо ТАТ с варфарин. Недостатъци на проучването са, че няма статистическа сила да анализира ефикасност, нисък е дялът на болните, лекувани с тикагрелор, т.е. резултатите са валидни предимно за комбинирана анти тромбозна терапия с клопидогрел, проучването тества двойна терапия с дабигатран срещу тройна терапия с ВКА, т.е. практически не е тествана тройна терапия с дабигатран срещу ТАТ с ВКА.

Последното публикувано проучване с ДАТ при пациенти с ОКС или ПКИ с имплантиран стент и съпътстващо ПМ е AUGUSTUS<sup>[41]</sup>, в което са рандомизирани 4 614 болни, приема-

щи P2Y<sub>12</sub> инхибитор, към апиксабан или варфарин и към АСК или плацебо за 6 месеца. Проучването има 2x2 дизайн (Fig. 1).

Това е единственото проучване, което тества ТАТ с ВКА срещу ТАТ с ДАТ. Първична крайна цел на проучването е комбинираният показател от голямо кървене и клинично значимо неговолямо кървене, а вторични – обща смъртност; обща смъртност и хоспитализации; исхемични събития. Голямо кървене е било налице при сигнификантно по-малко пациенти, лекувани с апиксабан спрямо ВКА – 10.5% срещу 14.7%, HR 0.69 (0.58-0.81),  $p < 0.001$  и в значително по-малко пациенти, лекувани без АСК (ДАТ) спрямо тези, получавали ТАТ – 16.1% срещу 9%; HR 1.89; (1.59-2.24);  $p < 0.001$ . Пациентите, получавали апиксабан имат сходна честота на исхемични събития. Честотата на обща смъртност, исхемични събития и хоспитализации е сходна в групите, лекувани АСК (ТАТ) спрямо ДАТ (без АСК).

Основните ограничения за тези проучвания са: имат силата да откриват разлики в безопасността, но не и в ефикасността на терапията;



Фигура 1:

Дизайн на проучването AUGUSTUS

малка част от болните са с по-мощни P2Y12 инхибитори (основно тикагрелор) и следователно не могат да се направят изводи за комбинацията им с ДОАК; продължителността на ДАТ е избор на лекуващия лекар в PIONEER – AF; ниските дози на ривароксабан (2x2.5 mg или 15 mg при креатининов клирънс >50 ml/мин.) не са доказали адекватна редукция на риска от инсулт при ПМ; в AUGUSTUS са включени и болни в ОКС, лекувани медикаментозно без ПКИ (23.9%). В обобщение, тези проучвания имат силата да докажат безопасност – премахването на АСК в ДАТ с ДОАК повишава безопасността, но ефективността е неизвестна. Освен това всички болни, получавали стент, са лекувани с ТАТ в перипроцедурния период от поне 6-7 дни.

Мета-анализ, обобщаващ резултатите от четирите проучвания с ДОАК при пациенти с ОКС и WOEST<sup>[46]</sup>, потвърди по-добрата безопасност на комбинацията ДОАК с един антитромбоцитен медикамент (в повечето случаи клопидогрел): в сравнение с ТАТ (ВКА и ДАТ) комбинацията от ДОАК с ДАТ (сравнение на ТАТ с ТАТ) намалява риска от голямо ТИМІ кървене с 31% – OR 0.69 (95% CI, 0.40-1.16). ДАТ с ВКА и един антитромбоцитен медикамент спрямо ТАТ с ВКА намалява риска от голямо кървене с 43% – OR 0.57 (0.31-1.00), най-нисък е рискът от кървене при ДАТ с ДОАК спрямо ТАТ с ВКА – OR 0.52 (0.35-0.79). Няма сигнификантна разлика в честотата на исхемичните събития – обща смъртност, миокарден инфаркт, стент-тромбоза или инсулт между различните антитромбозни режими. Налице е несигнификантно повишаване на честотата на стент-тромбоза при ДАТ с изключване на АСК – за ДАТ с ВКА с 20% – OR 1.21 (0.36-3.35) и за ДАТ с

ДОАК с 30% – OR 1.30 (0.61-2.64). Тези данни показват, че още е рано да се премахне напълно АСК от терапевтичните схеми за пациенти с ПМ и ОКС, необходими са допълнителни проучвания по отношение на ефективност на ранната ДАТ в първия месец след ПКИ.

Новите доказателства от тези рандомизирани проучвания са залежали в последното ръководство за лечение на пациенти с коронарна болест и предсърдно мъждене<sup>[9]</sup>, в което се препоръчва ДАТ (АСК и клопидогрел) перипроцедурно при всички болни с ОКС или подлежащи на ПКИ независимо от терапевтичната стратегия в комбинация с антикоагулант. Когато води високият исхемичен риск (оценен при стабилна коронарна болест чрез SYNTAX скор или при ОКС – чрез GRACE скор >140), заедно с анатомични и клинични фактори – стент на ствол, проксимален ЛАД, проксимална бифуркация, повторен МИ, предшестваща стент-тромбоза) и е налице нисък риск от кървене, се препоръчва удължена ТАТ до 6 месеца, след което ДАТ от ОАК с P2Y12 инхибитор, а след 12<sup>ти</sup> месец – само ОАК. При болни с висок риск от кървене (оценен с HAS-BLED скор) се препоръчва корекция на модифицируемите фактори за кървене и скъсен срок на ТАТ – 1<sup>ва</sup> месец, след което ДАТ (ОАК с P2Y12 инхибитор) до 12<sup>ти</sup> месец, последвана от монотерапия с ОАК. Само при болни с много висок риск от кървене (напр. скорошно кървене) се препоръчва след перипроцедурния период от 5-7 дни да се премине директно към ДАТ (ОАК с P2Y12 инхибитор) за 3-6 месеца, след което само ОАК.

По отношение на антикоагулантите:

- В това ръководство се дава предпочитание на ДОАК пред ВКА поради

по-добрия профил на безопасност и те трябва да са предпочитана опция в комбинираната терапия – ТАТ или ДАТ.

- Когато се използват ВКА в комбинираната тройна или двойна анти тромбозна терапия се препоръчва да се поддържа таргетен INR 2.0–2.5.
- Двойната анти тромбозна терапия с дабигатран или ривароксабан носи по-малък риск от кървене в сравнение с ТАТ с ВКА. Ефикасността е неизвестна; Апиксабан не е споменат, защото ръководството е издадено преди публикуване на резултатите от проучването AUGUSTUS.
- Пациенти със стабилна коронарна болест без исхемични събития или повторни реваскуларизации след първата година следва да се лекуват с монотерапия от ОАК.
- При пациенти с много висок риск от кървене (напр. скорошно кървене) може да не се прилага ТАТ и да се премине към ДАТ след перипроцедурния период на стентирание – ДОАК и клопидогрел за 3-6 месеца, след което ОАК монотерапия.

По отношение на анти тромбоцитните медикаменти:

- При пациенти на ОАК, които постъпват с ОКС, се препоръчва добавяне на ДАТ с АСК и клопидогрел.
- Тъй като клопидогрел достига максимален ефект за дълго време, при ОКС не се препоръчва изключването на АСК в перипроцедурната фаза.
- Тикагрелор и празугрел могат да се имат предвид само индивидуално – напр. предшестваща стент-тромбоза на фона на терапия с клопидогрел, доказана резис-

ментност към клопидогрел.

- При пациенти с предшествващо лечение с ОАК се препоръчва да се отложи предлечението с антиагреганти, ако коронарната анатомия е неизвестна.

### Антитромбозна терапия при пациенти с коронарна болест и ПМ в хронична фаза (12 месеца) след ОКС

Всички ръководства<sup>[5-9]</sup> препоръчват след ДАТ или ТАТ в острата фаза, при пациенти с предсърдно мъждане и коронарна болест, антитромбозната терапия да продължи само с ОАК, като доказателствата за това не са солидни. Ефикасността на монотерапията с ОАК спрямо монотерапия с АСК според стари проучвания с варфарин, е съпоставима, а спрямо комбинацията на ВКА с АСК е по-безопасна с по-ниска честота на голямо кървене<sup>[44]</sup>. Данните са екстраполирани за монотерапия с ДОАК поради липса на специфични проучвания. Комбинирана терапия от ОАК и АСК или клопидогрел може да се продължи в хроничната фаза по индивидуална преценка при много висок исхемичен риск от клинични или анатомични рискови фактори.

## Заклучение

При пациентите с коронарна болест и предсърдно мъждане се налага провеждането на комбинирана терапия – ДАТ и ТАТ, като ДОАК се предпочитат поради доказано по-добрия им профил на безопасност при вероятно сходна ефикасност. В хроничната фаза при пациенти с предсърдно мъждане – монотерапия с ОАК (за предпочитане ДОАК). Пациентите с коронарна болест оста-

ват с висок исхемичен риск и комбинираната антитромбозна терапия подлежи на внимателна и периодична индивидуализация! ■

### Книгопис:

- Rosamond W, Flegal K, Furie K, et al. Heart disease and stroke statistics—2008 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation* 2008; 117:e25.
- Nichols M, Townsend N, Scarborough P, Rayner M. Cardiovascular disease in Europe 2014: epidemiological update. *Eur Heart J* 2014; 35:2950.
- Benjamin EJ, Virani SS, Callaway CW, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2018 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation* 2018; 137:e67.
- Lloyd-Jones DM, Larson MG, Beiser A, Levy D. Lifetime risk of developing coronary heart disease. *Lancet* 1999; 353:89.
- Neumann F-J, et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization The Task Force on myocardial revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *European Heart Journal*, Volume 40, Issue 2, 07 January 2019, Pages 87–165.
- Ibanez B, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal* (2018) 39, 119–177.
- Valgimigli M, et al. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS The Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *European Heart Journal* (2018) 39, 213–254.
- Roffi M, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal* (2016) 37, 267–315.
- Lip G, et al. 2018 Joint European consensus document on the management of antithrombotic therapy in atrial fibrillation patients presenting with acute coronary syndrome and/or undergoing percutaneous cardiovascular interventions: a joint consensus document of the European Heart Rhythm Association (EHRA), European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis, European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI), and European Association of Acute Cardiac Care (ACCA) endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS), Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), Latin America Heart Rhythm Society (LAHRS), and Cardiac Arrhythmia Society of Southern Africa (CASSA). *EP Europace*, Volume 21, Issue 2, February 2019, Pages 192–193.
- Trip M, et al. Platelet Hyperreactivity and Prognosis in Survivors of Myocardial Infarction. *N Engl J Med* 1990; 322:1549-1554.
- Brummel-Ziedins K, et al. Thrombin generation in acute coronary syndrome and stable coronary artery disease: dependence on plasma factor composition. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 2007; 6(1):104-110.
- Merlini PA, et al. Persistent Activation of Coagulation Mechanism in Unstable Angina and Myocardial Infarction. *Circulation*. 1994;90:61-68.
- Borissoff J, et al. The Hemostatic System as a Modulator of Atherosclerosis. *N Engl J Med* 2011;364:1746-60.
- The Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial Investigators. Effects of Clopidogrel in Addition to Aspirin in Patients with Acute Coronary Syndromes without ST-Segment Elevation. *NEJM* 2001;345:494-502.
- Wiviott S, et al. Prasugrel versus Clopidogrel in Patients with Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med* 2007; 357:2001-2015.
- Wiviott S, et al. Greater Clinical Benefit of More Intensive Oral Antiplatelet Therapy With Prasugrel in Patients With Diabetes Mellitus in the Trial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition With Prasugrel—Thrombolysis in Myocardial Infarction 38. *Circulation*. 2008;118:1626-1636.
- Wallentin L, et al. Ticagrelor versus Clopidogrel in Patients with Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med* 2009; 361:1045-1057.
- Bhatt D, et al. for the CHARISMA Investigators. Clopidogrel and Aspirin versus Aspirin Alone for the Prevention of Atherothrombotic Events. *N Engl J Med* 2006; 354:1706-1717.
- Costa F, et al. Derivation and validation of the predicting bleeding complications in patients undergoing stent implantation and subsequent dual antiplatelet therapy (PRECISE-DAPT) score: a pooled analysis of individual-patient datasets from clinical trials. *The Lancet* 2017;389(10073):1025-1034.
- Go A, et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA*. 2001;285:2370–75.
- Miyasaka Y, et al. Secular trends in incidence of atrial fibrillation in Olmsted County, Minnesota, 1980 to 2000, and implications on the projections for future prevalence. *Circulation*. 2006;114:119–25.
- E. Trendafilova on behalf of Bulgarian investigators in BALKAN-AF. Epidemiology and therapeutic strategies in the AF patients in Bulgaria: data from the BALKAN-AF survey. *General Medicine* 2019;2:3-10 (in Bulgarian).
- Goto S, et al. on behalf of the REACH Registry Investigators. Prevalence, clinical profile, and cardiovascular outcomes of atrial fibrillation patients with atherothrombosis. *Am Heart J* 2008;156:855-863.
- Rothberg M, et al. Warfarin plus aspirin after myocardial infarction or the acute coronary syndrome: meta-analysis with estimates of risk and benefit. *Ann Intern Med* 2005; 143: 241-50.
- Dlott J, et al. National assessment of warfarin anticoagulation therapy for stroke prevention in atrial fibrillation. *Circulation* 2014; 129: 1407-14.
- Ruiz-Nodar J, et al. Triple antithrombotic therapy benefits patients treated for atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2008; 818–825.
- Connolly S, et al. 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;367:1903–1912.
- Rubboli A, 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.
- Schömig A, et al. A Randomized Comparison of Antiplatelet and Anticoagulant Therapy after the Placement of Coronary-Artery Stents. *N Engl J Med* 1996; 334:1084-1089.
- Nguyen M, et al. Combining warfarin and antiplatelet therapy after coronary stenting in the Global Registry of Acute Coronary Events: is it safe and effective to use just one antiplatelet agent? *Eur Heart J* 2007; 28: 1717-1722.
- Kirchhof P, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J* 2016;37 (38):2893–2962.
- D'Ascenzo F, et al. Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials and Adjusted Observational Results of Use of Clopidogrel, Aspirin, and Oral Anticoagulants in Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention. *Am J Cardiol* 2015;115(9):1185–1193.
- Dewilde W, et al. Use of clopidogrel with or without aspirin in patients taking oral anticoagulant therapy and undergoing percutaneous coronary intervention: an open-label, randomised, controlled trial. *Lancet* 2013;381:1107-15.
- Fiedler K, et al. Duration of Triple Therapy in Patients Requiring Oral Anticoagulation After Drug-Eluting Stent Implantation: The ISAR-TRIPLE Trial. *J Am Coll Cardiol* 2015;65:1619-29.
- Gibson et al. Prevention of Bleeding in Patients with Atrial Fibrillation Undergoing PCI. *N Engl J Med* 2016; 375:2423-2434.
- Cannon et al. Dual Antithrombotic Therapy with Dabigatran after PCI in Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2017; 377:1513-1524.
- Lopes R, et al. Antithrombotic therapy after acute coronary syndrome or PCI in atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2019;380:1509-24.
- Vranckx P, et al. Evaluation of the safety and efficacy of an edoxaban-based antithrombotic regimen in patients with atrial fibrillation following successful percutaneous coronary intervention (PCI) with stent placement: Rationale and design of the ENTRUST-AF PCI trial. *Am Heart J*. 2018;196:105-112.
- Piccini J, et al. Triple Therapy for Atrial Fibrillation after PCI. *N Engl J Med* 2017;377:1580-1582.
- Hamon M, et al. Incidence, source, determinants, and prognostic impact of major bleeding in outpatients with stable coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:1430–6.
- Connolly S, et al. or the AVERROES Steering Committee and Investigators. Apixaban in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 364:806-817.
- RD, Lopes et al. Optimal Antithrombotic Regimens for Patients With Atrial Fibrillation Undergoing Percutaneous Coronary Intervention. An Updated Network Meta-analysis. *JAMA Cardiol*. 2020;5(5):582-589.