
Новости в антиагрегантната и антикоагулантна терапия съобразно ръководните правила за миокардна реваскуларизация

Проф. д-р Румяна Търновска-Къдрева
Клиника по кардиология, КВБ
Медицински университет - София

Значимост на проблема

ПМ е най-честата трайна аритмия със средна честота **1,5-2%**, прогресивно нарастваща с възрастта.

Големият проблем в световен мащаб е, че ПМ води **3 до 5** пъти по-висок риск от **мозъчен инсулт**, **3** пъти по-голяма честота на **СН** и по-висок риск от **смърт**.

В ежедневната клинична практика над **80%** от всички пациенти с ПМ имат показания за ОАК, като при около **30%** от тях е налице и придружаваща съдова (коронарна) болест.

При честота на ПМ от **1-2%** и **20%** от тях с показания са ПКИ във времето, **1-2 млн** са пациентите в Европа с ПМ, които са на лечение с ОАК и при които може да се наложи извършването на ПКИ, обикновено с поставяне на стент.

Значимост на проблема

От 2010 г. три консенсусни документа (два европейски и един северноамерикански, както и Ръководството на ЕДК за миокардната реваскуларизация публикуват сходни препоръки относно утвърдените към **2014 г.** стратегии при пациенти с показания за **комбинирана антиагрегантна и антикоагулантна терапия**

Промени след 2010 г.

- I-II Ново поколение DES** пред BMS, особено при пациенти с нисък риск от кървене. Първата генерация sirolimus- и paclitaxel-eluting stents са предпочитаните при всички пациенти.
- III Новото поколение P2Y12-инхибитори Prasugrel и Ticagrelor** не трябва да се използват в антитромботичните комбинации с антикоагуланти
- IV NOAC** и VKA в тройната антитромботична терапия са взаимно заменяеми и пациенти, които вече получават NOAC, не трябва да се прехвърлят на VKA, ако NOAC е в комбинация с антиагреганти.
Да се използват съответните минимални изпитани дози (**Dabigatran** 2 x 110 mg дн., **Rivaroxaban** 15 mg дн., **Apixaban** 2 x 2,5 mg дн.)
- V При комбинация на VKA** с един или с двойна антиагрегантна терапия прицелните стойности на **INR** трябва да бъдат между **2,0** и **2,5**.
Особено внимание се обръща на **качеството** на INR контрола [TTR (time in therapeutic range) - **70%** от времето пациентът да е в терапевтичния интервал]

Антиагрегантна и антикоагулантна терапия

Изборът, започването, комбинацията и продължителността на антитромботичната стратегия при пациенти с миокардна реваскуларизация зависи от **клиничното състояние** [стабилна коронарна болест, ОКС без елевация на ST-сегмента, остър миокарден инфаркт с елевация на ST-сегмента], **спешността** и **вида** [ТКИ или АокБ] на реваскуларизацията

За постигане на максимална ефективност от лечението и намаляване на риска от кървене при всеки конкретен случай трябва да се направи **индивидуална оценка на исхемичния и на хеморагичния риск**.

ТКИ при стабилна коронарна болест

Перорална антиагреганта терапия

Двойната антиагрегантна терапия (ДАТ) включва **Aspirin (A)** 150-300 mg p.o. насищаща (или 80-150 mg i.v.) и 75-100 mg p.o. дн. поддържаща + **Clopidogrel** 300-600 mg насищаща и 75 mg p.o. дн. поддържаща доза

Acetylsalicylic acid (A) действа чрез **необратимо инхибиране** на тромбоцитната cyclo-oxygenase-1 (COX-1), което обикновено се постига с поддържаща доза от **75 mg** дн.

Страничните ГИ ефекти на **A** се **увеличават** при по-високи дози.

Оптималното отношение риск-полза се постига при дневна доза от **75-150 mg**.

По-висока поддържаща доза от 150 mg Clopidogrel се препоръчва при пациенти с **висок тромботичен риск** (диабет, повторен миокарден инфаркт, ранна или късна стентова тромбоза, комплексни коронарни лезии и др.)

ТКИ при стабилна коронарна болест

Перорална антиагреганта терапия

Проучването *Gravitas* не показва предимство на удвоената доза клопидогрел при **нон-респондери**.

ТКИ при стабилна коронарна болест – 2

Венозна антиагреганта терапия

Резултатите от последните проучвания **не** показват **допълнителна полза** от приложението на GP IIb/IIIa инхибитори **след** приложението на насищата доза от 600 mg Clopidogrel.

Налице са съобщения за **благоприятен ефект** от GP IIb/IIIa инхибитори при **'bail-out'** ситуации (интрапроцедурно формиране на тромби, *slow flow*, оклузия на третирания коронарен съд).

ТКИ при стабилна коронарна болест – 3

Антикоагулантна терапия

НФХ i.v. bolus от 70-100 U/kg остава **стандартното** антикоагулантно лечение при планова ТКИ.

Сред пациентите с ТКИ и нормални биомаркери за миокардна некроза **Bivalirudin** (0,75 mg/kg bolus, след което 1,75 mg/kg/hour за 4 часа или по време на процедурата) намалява риска от кървене без ефект върху смъртността и може да се прилага при пациенти с висок риск от кървене.

Резултатите от The Safety and Efficacy of Intravenous Enoxaparin in Elective Percutaneous Coronary Intervention Randomized Evaluation (**STEEPLE**) trial показват по-малка честота на кървене от i.v. **Енохарапин** в доза от 0,5 mg/kg (P=0,01) и 0,75 mg/kg (P=0,05) (57% по-малка честота на голямо кървене и за двете дози, P<0,01) в сравнение с НФХ при сходна ефективност.

ТКИ при стабилна коронарна болест

Перорална антиагреганта терапия

Предварително лечение

600 мг Clopidogrel при планова ТКИ при известна коронарна анатомия поне 2 часа преди процедурата.	I	A
---	----------	----------

Предварително натоварване с Clopidogrel би могло да се направи при пациенти с висока вероятност за значима коронарна болест.	IIb	C
--	------------	----------

При пациенти на поддържаща доза с Clopidogrel нова натоварваща доза от 600 мг може да се обсъди при потвърждаване на показанията за ТКИ.	IIb	C
--	------------	----------

По време на ТКИ

Аспирин преди планово стентиране	I	B
----------------------------------	----------	----------

Натоварваща доза аспирин 150-300 мг (80-150 мг i.v.), ако не е приеман до момента.	I	C
--	----------	----------

Clopidogrel 600 mg или повече натоварваща доза и по 75 мг/дн при планово стентиране.	I	A
--	----------	----------

GP IIb/IIIa антагонист само след ТКИ по показания.	IIa	C
--	------------	----------

ПКИ при стабилна коронарна болест

Перорална антиагреганта терапия

След стентирание		
DATТ поне 1 месец при BMS	I	A
DATТ поне 6 месеца при DES	I	B
По-кратка продължителност на DATТ (< 6 мес.) може да се обсъди при пациенти с висок риск от кървене.	IIb	A
Доживотна терапия с антиагрегант (обикновено аспирин)	I	A
Обучение на пациентите	I	C
DATТ може да се използва за > 6 мес. при пациенти с висок исхемичен риск и нисък риск от кървене	IIb	C

ТКИ при стабилна коронарна болест

Антикоагулантна терапия

Нефракциониран хепарин 70-100 U/kg	I	B
Bivalirudin (0,75 mg/kg bolus, последвани от 1,75 mg/kg/h до 4 часа след процедурата) в случаите на Хепарин-индуцирана тромбоцитопения	I	C
Bivalirudin (0,75 mg/kg bolus, последвани от 1,75 mg/kg/h по време на процедурата) при пациенти с висок риск от кървене	IIa	A
Енохепарин i.v. 0,5 mg/kg	IIa	B

ТКИ при ОКС без елевация на ST-сегмента

Високият **исхемичен риск** се свързва с динамични промени в ST-сегмента и тропониновия тест (**първични** индикации), наличието и състоянието на ЗД, GRACE score > 140, LV EF < 40%, креатининов клирънс < 60 mL/min, скорошна ТКИ и ранна постинфарктна стенокардия (**вторични** индикации).

Рискът от кървене може да бъде оценен чрез точкови системи (risk scores) и остава актуален въпреки все по-широкото приложения на радиалния достъп при ТКИ.

ТКИ при ОКС без елевация на ST-сегмента

Перорална антиагреганта терапия

Двойната антиагрегантна терапия включва

Aspirin (A) 150-300 mg p.o. насищаща доза (или 80-150 mg i.v.)
и 75-100 mg p.o. дн. поддържаща

+

P2Y12-рецепторен антагонист

Prasugrel

60 mg натоварваща и 10 mg дн. поддържаща доза

Ticagrelor

180 mg натоварваща и 2 x 90 mg дн. поддържаща доза

Clopidogrel

P2Y₁₂ Inhibitors

	Clopidogrel	Prasugrel	Ticagrelor
Class	Thienopyridine	Thienopyridine	Triazolopyrimidine
Reversibility	Irreversible	Irreversible	Reversible
Activation	Prodrug, limited by metabolization	Prodrug, not limited by metabolization	Active drug
Onset of effect^a	2–4 h	30 min	30 min
Duration of effect	3–10 days	5–10 days	3–4 days
Withdrawal before major surgery	5 days	7 days	5 days

ТКИ при ОКС без елевация на ST-сегмента

Перорална антиагреганта терапия

Prasugrel (тиенопиридин)

- Prodrug, блокира необратимо тромбоцитните P2Y₁₂ рецептори
- Бързо начало и по-силен антиагрегантен ефект
- Изпитан в TRITON-TIMI-38 (TRial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition with Prasugrel-Thrombolysis In Myocardial Infarction 38) спрямо Clopidogrel 300 mg натоварваща доза, започнати в катетеризационната веднага след диагностичната СКАГ при неприемали тиенопиридини
- По-малка честота на последващите сърдечно-съдови събития при лекуваните с Prasugrel (11,2% спрямо 9,3%, P=0,002), по-малък риск за миокарден инфаркт (9,2% спрямо 7,1%; P<0,001).
- По-висока честота на кървене в групата с Prasugrel
- Противопоказан при пациенти с предшестващ инсулт или ТИА
- Не се препоръчва при възраст ≥ 75 г. (ако е наложително, както и при т.т. <60 kg - редуциране на поддържащата доза до 5 mg дн.)

ТКИ при ОКС без елевация на ST-сегмента

Перорална антиагреганта терапия

Ticagrelor (cyclopentyltriazolopyrimidine)

- **Активна субстанция**, блокира **обратимо** тромбоцитните P2Y₁₂ рецептори
- Полуживот 6-12 часа
- **Бързо начало** (30 мин) и **по-силен антиагрегантен ефект**
- В проучването **PLATO** (The Study of Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO) спрямо Clopidogrel при пациенти с ОКС с или без предшестваща натоварваща доза в зависимост от избраната стратегия (инвазивна или неинвазивна) **Ticagrelor** показва значително **по-ниска честота на исхемичните събития** (9,8% спрямо 11,7% ; P<0,001) и **смъртността** (4,0% спрямо 5,1%; P=0,001)
- **По-висока честота** на фатални интракраниални хеморагии в групата с Ticagrelor
- **Странични ефекти**: задух, паузи в ЕКГ (камерни), безсимптомно повишаване на пикочната киселина

ТКИ при ОКС без елевация на ST-сегмента

Перорална антиагреганта терапия

Clopidogrel (тиенопиридин)

- **Prodrug**, блокира **необратимо** тромбоцитните P2Y₁₂ рецептори
- Превръща се в активни метаболити през двустепенна реакция чрез cytochrome P450 (**CYP450**) ензими
- В сравнение с Prasugrel и Ticagrelor **ефектът му настъпва по-бавно** и има **по-голяма вариабилност в биоанализността**
- Резултатите от проучването **CURRENT-OASIS 7** показват **предимство** на натоварваща доза от 600 mg с поддържаща доза от 150 mg от 2-ри до 7-ми ден, след това по 75 mg дневно в сравнение със стандартния дозов режим (300 mg натоварваща доза и 75 mg дн. поддържаща доза) при пациенти с **ОКС**.
- Наличните данни са основание **високодозовият режим да се обсъжда** при липса на Ticagrelor и Prasugrel или при противопоказания за тяхното приложение

Clopidogrel Boxed Warning

WARNING: DIMINISHED EFFECTIVENESS IN POOR METABOLIZERS

See full prescribing information for complete boxed warning.

- Effectiveness of Plavix depends on activation to an active metabolite by the CYP system, principally CYP2C19.
- Poor metabolizers treated with Plavix at recommended doses exhibit higher cardiovascular event rates following ACS or PCI than patients with normal CYP2C19 function.
- Tests are available to identify a patient's CYP2C19 genotype and can be used as an aid in determining therapeutic strategy.
- Consider alternative treatment or treatment strategies in patients identified as CYP2C19 poor metabolizers.

ТКИ при ОКС без елевация на ST-сегмента

Антитромбоцитна терапия

Аспирин начална доза 150-300 мг р.о. (80-150 мг i.v.) при всички пациенти без контраиндикации. Поддържаща доза 75-100 мг/дн независимо от избраната стратегия на лечение	I	A
Добавяне на P2Y12 инхибитор към аспирин за 12 месеца при липса на контраиндикации като ексцесивен риск от кървене:	I	A
• Prasugrel 60 мг натоварваща доза и по 10 мг/дн поддържаща - при известна коронарна анатомия и вероятна PCI.	I	B
• Ticagrelor 180 мг натоварваща доза и 2 x 90 мг/дн поддържаща (при липса на контраиндикации) при пациенти с умерен или висок исхемичен риск, независимо от първоначалната стратегия на лечение, вкл. и тези които са получили вече натоварваща доза клопидогрел	I	B
• Clopidogrel 600 мг натоварваща доза и по 75 мг/дн при липса на или контраиндикации за Ticagrelor и Prasugrel.	I	B
GPIIb/IIIa антагонисти - като последващо лечение или при тромботични усложнения.	IIa	C
НЕ се препоръчва натоварване с Prasugrel при неизвестна коронарна анатомия.	III	B
НЕ се препоръчва предварително лечение с GPIIb/IIIa антагонисти при неизвестна коронарна анатомия.	III	A

ТКИ при ОКС без елевация на ST-сегмента

Антикоагулантна терапия

Като допълнение към антиагрегантната терапия при всички пациенти, които подлежат на ТКИ.	I	A
Изборът на антикоагулант зависи от баланса между исхемичния риск и риска от кървене, както и от профила на безопасност на конкретния медикамент	I	C
Bivalirudin (0,75 mg/kg bolus, последван от 1,75 mg/kg/h до 4 часа след ТКИ) се препоръчва като алтернатива на НФХ + GPIIb/IIIa инхибитор.	I	A
При пациенти, които не могат да получат Bivalirudin, се препоръчва НФХ	I	C
При пациенти на Fondaparinux 2,5 mg s.c. се препоръчва еднократен болус НФХ (85 UI/kg или 60 UI/kg в случаите с едновременна употреба на GPTIb/TTTа инхибитори) по време на ТКИ	I	B
Епохарарин може да се използва като антикоагулант по време на ТКИ в случаите, в които вече е започнато лечение с него.	IIa	B
Антикоагулантната терапия може да се преустанови след края на ТКИ, освен ако няма показания за продължаването ѝ.	IIa	B
НЕ се препоръчва кръстосване на НФХ с НМХ.	III	B

ТКИ при ОМИ с елевация на ST-сегмента

Антиагрегантна терапия

Аспирин при всички пациенти без контраиндикации в натоварваща доза 150-300 мг (или 80-150 mg i.v.) и поддържаща доза 75-100 мг/дн независимо от стратегията на лечение	I	A
Препоръчва се добавянето на P2Y12 инхибитор към аспирин и придържането към DATT за 12 месеца при липса на противопоказания (като експесивен риск от кървене):	I	A
• Prasugrel 60 мг натоварваща доза и 10 мг/дн при липса на контраиндикации	I	B
• Ticagrelor 180 мг натоварваща доза, след което 2 x 90 мг/дн при липса на контраиндикации	I	B
• Clopidogrel 600 мг натоварваща доза и по 75 мг/дн при липса на Prasugrel или Ticagrelor или контраиндикации за приложението им.	I	B
Препоръчва се P2Y12 инхибиторите да се дават по време на първия медицински контакт.	I	B
GPIIb/IIIa инхибитори могат да се дават след процедурата или при доказателства за no-reflow или тромботични усложнения.	IIa	C
Използване на GPIIb/IIIa инхибитори преди ТКИ може да се обсъди при някои високорискови пациенти по време на транспорта им към ТКИ лаборатория.	IIb	B

ТКИ при ОМИ с елевация на ST-сегмента

Антикоагулантна терапия

Добавянето на антикоагулант към антиагреганта се препоръчва по време на ТКИ при всички пациенти.	I	A
Изборът на антикоагулант се определя от баланса между исхемичния и риска от кървене, както и от профила ефикасност-безопасност на всеки отделен медикамент.	I	C
НФХ 70-100 U/kg i.v. bolus, когато не се използват GPIIb/IIIa инхибитори или 50-70 U/kg i.v. bolus при употребата им	I	C
Bivalirudin 0,75 mg/kg i.v. bolus, последван от инфузия 1,75 mg/kg/h до 4 часа след процедурата.	IIa	A
Enoxaparin 0,5 mg/kg i.v. независимо от употребата или не на GPIIb/IIIa инхибитори.	IIa	B

ТКИ при пациенти на перорални антикоагуланти

При пациенти със сигурни показания за ОАК (ТМ с CHA2DS2-VASc ≥ 2 , БТЕ, ЛК тромб, механична клапа) трябва да се добави антикоагулант към DАТТ.	I	C
При нисък риск от кървене (HAS-BLED ≤ 2) новите поколение DES са предпочитани пред BMS.	IIa	C
При САП и ТМ с CHA2DS2-VASc ≥ 2 и HAS-BLED ≤ 2 , се препоръчва ТАТТ от антикоагулант + аспирин (75-100 мг) + клопидогрел (75 мг/дн) поне за 1 месец след имплантиране на BMS или ново поколение DES, последвани от DАТТ с аспирин или клопидогрел + антикоагулант до 12-ия месец.	IIa	C
DАТТ може да се счита за алтернатива на начална ТАТТ при пациенти със САП, ТМ и CHA2DS2-VASc ≤ 1 .	IIa	C
При пациенти с ОКС и ТМ с нисък риск от кървене (HAS-BLED ≤ 2) начална ТАТТ с (нов) антикоагулант + аспирин 75-100 мг + клопидогрел 75 мг/дн трябва да се провежда поне 6 месеца, независимо от вида на стента, последвана от двойна терапия (нов) антикоагулант + аспирин или клопидогрел до 12-ия месец.	IIa	C
При пациенти с висок риск от кървене (HAS-BLED ≥ 3) начална ТАТТ с (нов) антикоагулант + аспирин 75-100 мг + клопидогрел 75 мг/дн трябва да се провежда за 1 м, последвана от DАТТ с (нов) антикоагулант + аспирин или клопидогрел, независимо от вида на стента или от клиничната ситуация (САП или ОКС).	IIa	C
DАТТ с (нов) антикоагулант + клопидогрел 75 мг/дн може да се счита за алтернатива на тройната терапия при отделни пациенти.	IIb	B
НЕ е позволено използването на тикагрелор или празугрел като част от ТАТТ	III	C

Тройна антитромботична терапия за вторична профилактика след ОКС

Налице са резултатите от 5 RCTs за NOACs в комбинация с двойна антиагрегантна терапия след ОКС при пациенти в синусов ритъм.

Dabigatran - в **RE-DEEM** trial са включени 1861 pts средно 7,5 дни след ОКС (60% STEMI) на Dabigatran (50 mg, 75 mg, 110 mg, 150 mg 2 x дн.) или placebo. Установено е дозо-зависимо повишаване на голямото или клинично значимото малко кървене при Dabigatran (1,8 до 4,3 пъти) **без** намаляване на риска от инфаркт или инсулт в рамките на 6 мес.

Apixaban - в **APPRAISE** trial са рандомизирани 1715 pts с ОКС (63% STEMI) + един допълнителен РФ за последващи исхемични събития на Apixaban (2,5 mg и 10 mg 2 x дн., 10 mg и 20 mg 1 x дн.) или placebo. Всички пациенти получават Aspirin, като 76% и Clopidogrel. Установен висок риск от кървене при двете по-високи дози Apixaban, както и при пациентите на Aspirin + Clopidogrel в сравнение само с Aspirin.

В **APPRAISE 2** trial са рандомизирани пациенти с по-висок риск (след ОКС + 2 допълнителни РФ) на Apixaban 5 mg 2 x дневно в сравнение с placebo.

Проучването е **прекратено предварително** поради след рандомизирането на 7392 pts поради 2,5 пъти по-висок риск от голямо кървене без адекватно намаляване на исхемичните събития.

Тройна антитромботична терапия за вторична профилактика след ОКС

Rivaroxaban

В **ATLAS ACS** trial са рандомизирани 3491 pts след ОКС (52% STEMI) на различни дози Rivaroxaban (обща дн. доза от 5 до 20 mg) vs. placebo в две рамена (само Aspirin или Aspirin + Thienopyridine). По-високата доза Rivaroxaban значимо намалява първичната крайна цел, но не и смъртността при повишен риск от кървене.

Rivaroxaban 2,5 mg 2 x дн. е утвърден за вторична профилактика след ОКС в комбинация с DAPT от **EMA**, но поради високата честота на непроследените (10%) в **ATLAS ACS2** trial **FDA** не приема тази стратегия.

Антикоагулантна терапия след ПКИ при пациенти с ОКС

ATLAS ACS 2-TIMI 51

Добавянето на **Rivaroxaban** 2 x 2,5 мг или 2 x 5 мг към аспирин и клопидогрел при пациенти с ОКС понижава риска от сърдечно-съдова смърт, миокарден инфаркт и инсулт (9,1% спрямо 10,7%, $p=0,008$), но е свързано със значимо по-висока честота на интракраниалните хеморагии

Rivaroxaban 2 x 2,5 мг може да бъде добавен към терапията от аспирин + клопидогрел на пациенти с ОКС (най-вече STEMI)

APPRAISE 2 trial

- сравнява ефекта на DATT и DATT + **Apixaban** 2 x 5 мг дн.
- прекратено поради повишен риск от кървене при липса на ясна антиишемична полза в рамото с Apixaban при високорискови пациенти с ОКС.

Dabigatran

- дозозависимо повишава риска от голямо кървене при липса на допълнителна ефикасност, добавена към DATT.

Резюме на препоръките (2014 consensus document)

Въз основа на натрупаните научни и клинични данни **оптималната стратегия** при пациентите с показания за **DATT** при имплантиран стент (планова ТКИ при САТ или ТКИ при ОКС) + **антикоагулант** при наличие на предсърдно мъждене и повишен **тромботичен риск** (CHA₂DS₂-VASc-score 1 или ≥ 2) трябва да бъде избрана след определяне на **хеморагичния риск** (HASBLED score 0-2 или ≥ 3) и **клиничната ситуация** (планова ТКИ или ТКИ при ОКС)

При HASBLED 0-2

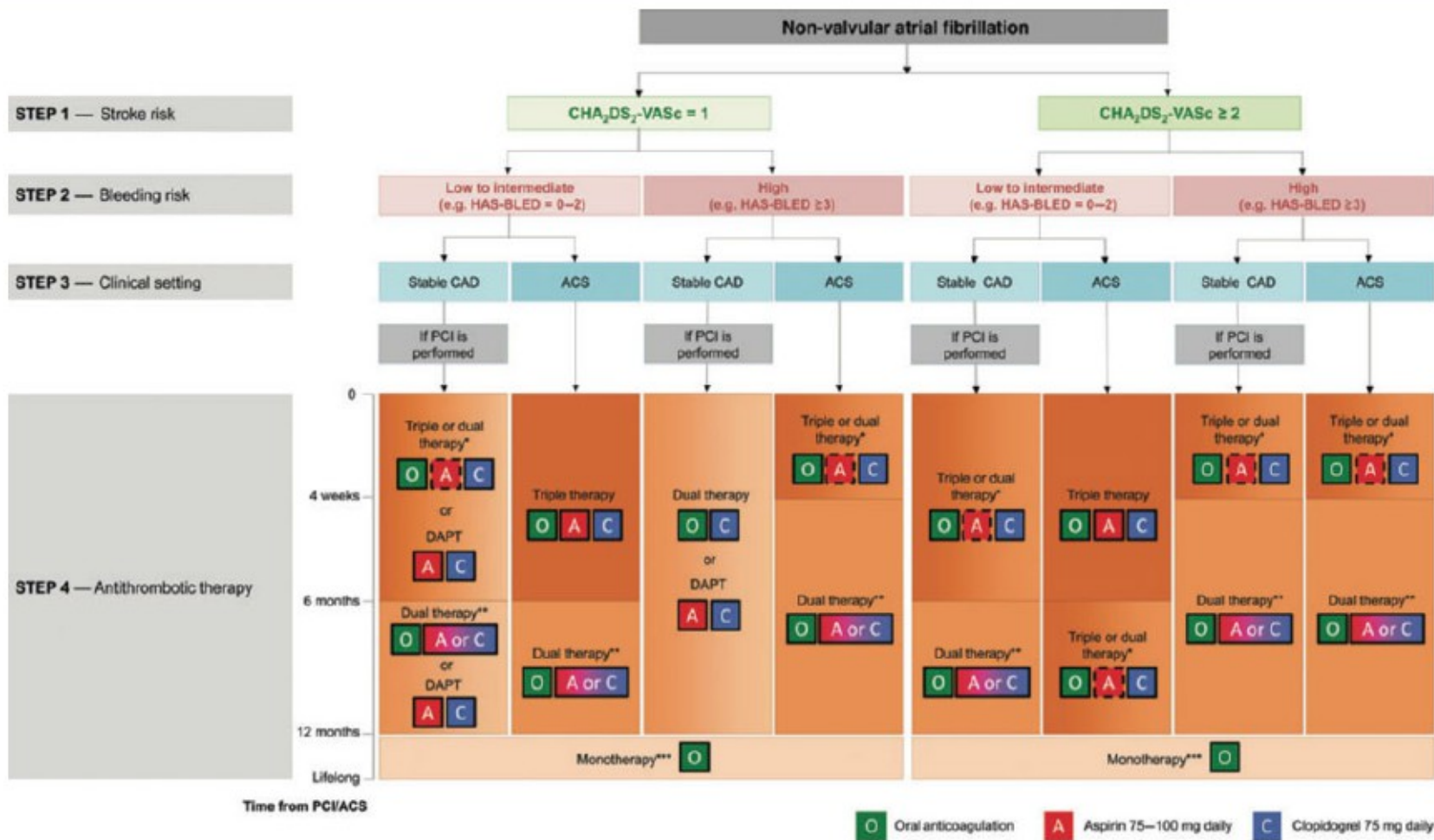
<p>CHA2DS2-VASc = 1 при мъже</p>	<p>САП</p>	<p>Поне 4 седм. (но не > 6 м) тройна терапия: Аспирин 75-100 мг + Клопидогрел 75 мг + ОАК До 12-ия месец двойна терапия: ОАК + Клопидогрел 75 мг (или Аспирин 75-100 мг) Доживот: ОАК</p>
<p>CHA2DS2-VASc ≥ 2</p>	<p>САП</p>	<p>Поне 4 седм. (но не > 6 м) тройна терапия: Аспирин 75-100 мг + Клопидогрел 75 мг + ОАК До 12-ия месец двойна терапия: ОАК + Клопидогрел 75 мг (или Аспирин 75-100 мг) Доживот: ОАК</p>
<p>CHA2DS2-VASc = 1 при мъже</p>	<p>ОКС</p>	<p>6 м тройна терапия: Аспирин 75-100 мг + Клопидогрел 75 мг + ОАК До 12-ия месец двойна терапия: ОАК+клопидогрел 75 мг (или Аспирин 75-100 мг) Доживот: ОАК</p>
<p>CHA2DS2-VASc ≥ 2</p>	<p>ОКС</p>	<p>6 м тройна терапия: Аспирин 75-100 мг + Клопидогрел 75 мг + ОАК До 12-ия месец двойна терапия: ОАК + Клопидогрел 75 мг (или Аспирин 75-100 мг) Доживот: ОАК</p>

При HASBLED ≥ 3

CHA2DS2-VASc = 1 при мъже	САП	12 м. двойна терапия: ОАК + Клопидогрел 75 мг Доживот: ОАК
CHA2DS2-VASc ≥ 2	САП	4 седм. тройна терапия: Аспирин 75-100 мг + Клопидогрел 75 мг + ОАК До 12-ия месец двойна терапия: ОАК + Клопидогрел 75 мг (или Аспирин 75-100 мг) Доживот: ОАК
CHA2DS2-VASc = 1 при мъже	ОКС	4 седм. тройна терапия: Аспирин 75-100 мг + Клопидогрел 75 мг + ОАК До 12-тия месец двойна терапия: ОАК + Клопидогрел 75 мг (или Аспирин 75-100 мг) Доживот: ОАК
CHA2DS2-VASc ≥ 2	ОКС	4 седм. тройна терапия: Аспирин 75-100 мг + Клопидогрел 75 мг + ОАК До 12-тия месец двойна терапия: ОАК + Клопидогрел 75 мг (или Аспирин 75-100 мг) Доживот: ОАК

Актуализиране на препоръките за антитромботична терапия при пациенти с ТМ и ПКИ или ОКС относно комбинацията от орален антикоагулант (O), Aspirin (A) и/или Clopidogrel (C)

Lip G. et al. 2014; 35: 3155-3179



Орален антикоагулант (O) ⇒ Vit K антагонисти или НОАК в по-ниската изпитана доза, т.е. **Dabigatran 110 mg 2 x дневно, Rivaroxaban 15 mg дневно и Apixaban 2,5 mg 2 x дневно**. *DATT с орален коагулант и Clopidogrel може да се обсъжда при подбрани пациенти. **Aspirin като алтернатива на Clopidogrel може да се обсъжда при пациенти на DATT (напр. OAK + един антиагрегант). ***DATT с OAK + един антиагрегант (Aspirin или Clopidogrel) може да се обсъжда при пациенти с много висок коронарен риск.

Съображения

Анализът на литературните данни дават основание за някои съображения относно потенциалната роля и съотношението риск-полза на NOACs при пациенти с ОКС и/или ТКИ/стентирание с последващи показания за допълнителна антитромбоцитна терапия:

- Натрупаните данни внушават по-добра протективна роля на VKAs относно ре-инфарктите в сравнение с Aspirin, но в ерата преди включването на статините и ТКИ.
- Dabigatran повишава риска от кървене, особено кървене от долните отдели на GI тракт при развитие на ОКС, и то в дози, по-ниски от ефективните за намаляване на риска от инсулт при пациентите с ТМ (т.е. под 110 mg 2 x дн.). Благоприятният ефект от Dabigatran при пациенти с ТКИ или с ТМ при едновременен прием с Aspirin се поддържа при пациентите в RE-LY trial.

Съображения - 2

- Наличните данни не дават основание за преминаване от Dabigatran на друг NOACs при развитие на ОКС при пациент с ТМ.
- Обратно, при пациент с ОКС и новопоявило се ТМ с висок риск от инсулт трябва да се включи ОАК (VKA или NOAC). Ограничени данни предполагат по-висок риск от голямо кървене с новите P2Y12 инхибитори, поради което Clopidogrel е предпочитаният към настоящия момент P2Y12 инхибитор.
- По принцип, при развитие на ОКС тройната антитромботична терапия с два антиагреганта и NOAC е свързана поне с удвояване на риска от голямо кървене, подобно на данните за VKAs в WOEST trial

Очаквания

Приложение на **SAME-TT2R2 score** при пациенти с неоптимални нива на TTR за идентифициране на тези с лабилни стойности на INR, респ. с по-висок риск от тромбоемболични инциденти и от сериозно кървене.

Нови RCTs за

- (1) Безопасността и ефективността на комбинираната терапия с NOACs и различни антиагреганти при пациенти с ТМ и последващи ТКИ.
- (2) Безопасността и ефективността на комбинацията от новите P2Y12 инхибитори (Prasugrel, Ticagrelor) с OACs при пациенти с ТМ и ОКС.
- (3) Сравняване на ефективността и безопасността на VKA и NOAC като основа за комбинираната терапия при пациенти с ТМ последващи ТКИ.
- (4) Сравняване на различната продължителност на двойната антиагрегантна терапия или монотерапия с Aspirin, Clopidogrel, Prasugrel или Ticagrelor в комбинация с OAC при пациенти с планова ТКИ и с ОКС.
- (5) Оценка на различни антитромботични стратегии при пациенти с ТМ след стентирание (без значение дали по спешност или планово) и CHA2DS2-VASc-score 0-1.

Очаквани резултати от клинични изпитвания

Провежданите големи RCTs ще дадат отговор на въпроса за:

1) Ролята на NOACs и второ поколение P2Y12 инхибитори при пациенти с ПМ, които подлежат на ПКИ:

- **RE-DUAL PCI trial** за Dabigatran (recruiting, NCT02164864), позволено комбиниране на Dabigatran + Ticagrelor при пациенти с ОКС
- **PIONEER-AF** за Rivaroxaban (позволено използване и на двата нови P2Y12-инхибитори) (recruiting, NCT01830543)
- **PIONEER AF-PCI trial** [NCT01651780] относно клинично значимото кървене при две различни терапевтични стратегии и дози на Rivaroxaban (2 x 2,5 mg дн., последван от 15 mg дн. или 10 mg дн. при пациенти с умерено нарушена бъбречна функция)
- **EVOLVE-AF PCI** за Edoxaban (announced) и
- **AAA** за Apixaban (announced)

Очаквани резултати от клинични изпитвания

2) Възможности за оптимизиране на ДАТТ:

LEADERS-FREE trial – тества минималната **продължителност на ДАРТ** при пациенти с висок риск от кървене:

ДАРТ само за **4 седмици**

след поставяне на **ново поколение polymer-free drug coated BioFreedom™ stent** спрямо контролна група с BMS (NCT01623180).

GLOBAL-LEADERS trials – включени пациенти със САТ и с ОКС, като се сравняват две стратегии относно продължителността на ДАРТ: стандартна (Aspirin доживот + Clopidogrel/Ticagrelor за 1 год.) спрямо експериментално лечение с Aspirin за 1 месец + Ticagrelor за 2 год. след имплантация на BioMatrix™ stent (NCT01813435).

**From: Triple Therapy for Atrial Fibrillation and Percutaneous Coronary Intervention:
A Contemporary Review**

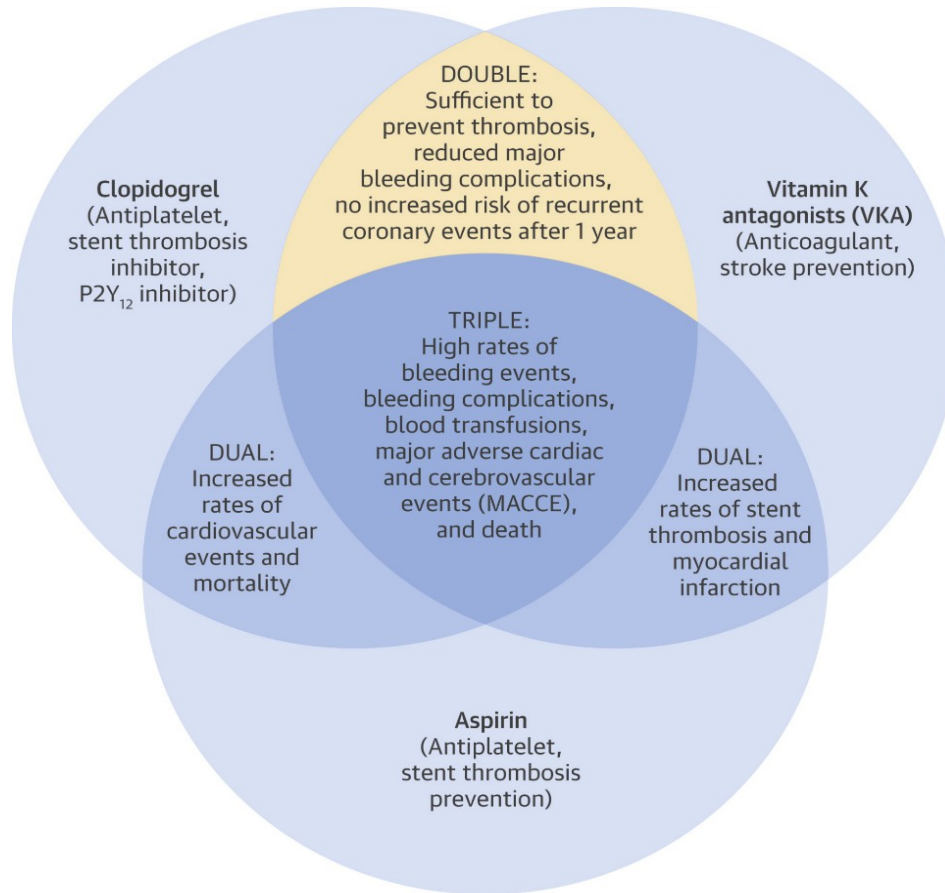


Figure Legend:

Double and Triple Antiplatelet Therapy Risks in AF and PCI

Patients with atrial fibrillation (AF) who undergo percutaneous coronary intervention (PCI): combining antiplatelet and anticoagulant therapies in search of an optimal equilibrium in between bleeding risk on the one hand and thrombotic and thromboembolic risk on the other.



Благодаря Ви за вниманието!