

Полза и риск на
антиагрегантни режими
при
пациенти с предсърдно
мъждене

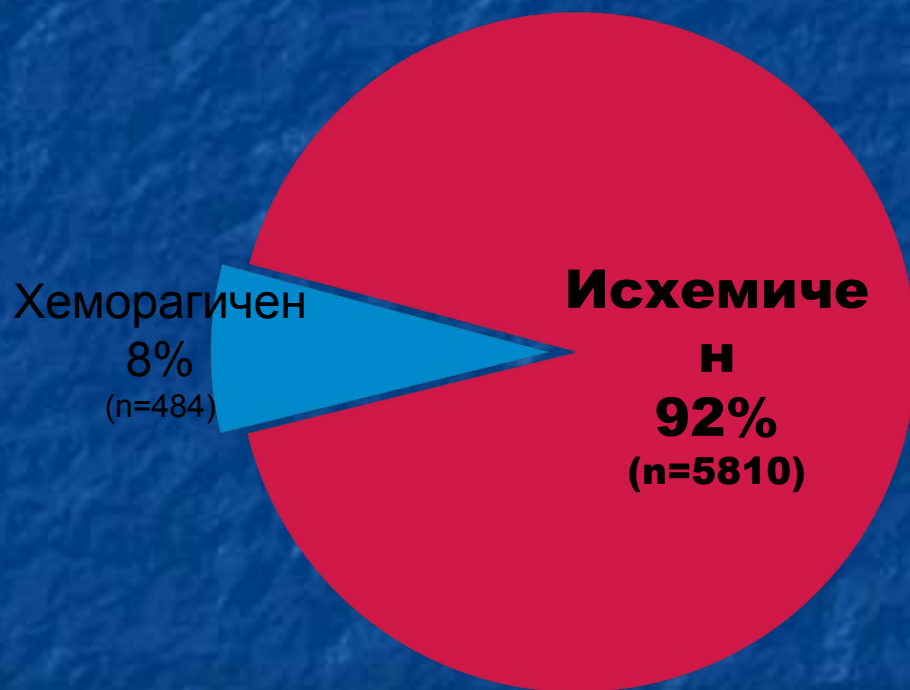
Д-р Петър Николов,
МУ Пловдив

Предсърдното мъждене (ПМ) значително увеличава риска от мозъчен инсулт

- ПМ се асоциира с протромботични състояния¹
~5 пъти увеличаване на риска от мозъчен инсулт²
- Инсулта, свързан с ПМ показва тенденция да **бъде особено тежък и инвалидизиращ**, като в рамките на първата година смъртността е ~50%^{4,5}
 - При кардиогенния мозъчен инсулт смъртността на 30^{ия} ден е 25%⁴

Над 9 от всеки 10 инсулта свързани с ПМ са исхемични

Видове инсулт при пациенти с ПМ



Based on data collected in the Danish National Indicator Project for 39 484 patients hospitalized for stroke (80% of all stroke admissions in Denmark) including 6294 patients with AF; OAC use not recorded

Andersen KK et al. Stroke 2009;40:2068–72



Насоки в повлияване на тромбозата

- По отношение на съда/кухината/
- Кръвотока
- Коагулация
 - антикоагуланти
 - антиагреганти

Изборът на подходяща антитромботична терапия е важно решение при ПМ

БАЛАНСИРАНЕ НА РИСКА



Цел: намаляване на риска от тромботични събития с приемливо увеличение хеморагичните усложнения

Препоръки за поведение при предсърдно мъждене

Европейско кардиологично дружество 2010 (ESC 2010)

Оценка на риска от инсулт или кървене при предсърдно мъждене

Риск от инсулт CHA ₂ DS ₂ -VASc		Точки
C	Застойна сърдечна недостатъчност Левокамерна дисфункция	1
H	Хипертония	1
A	Възраст ≥ 75 год	2
D	Диабет	1
S	Инсулт, транзиторна исхемична атака, тромбоемболизъм	2
V	Съдово заболяване	1
A	Възраст 65-74 год	1
S	Женски пол	1
Максимален брой точки		9

Резултат ≥ 2 Орален Антикоагулант

≥ 1 Орален Антикоагулант или аспирин
75-325 мг на ден. Предпочита се ОАК
= 0 нищо или аспирин 75-325 мг на ден.
Предпочита се без антитромботична
терапия отколкото аспирин.

Риск от кървене HAS-BLED		Точки
H	Хипертония	1
A	Бъбречна или чернодробна дисфункция (всяко дава 1 точка)	1 или 2
S	Инсулт	1
B	Кървене	1
L	Нестабилан INR контрол	1
E	Възраст над 65 год	1
D	Прием на лекарства* или алкохол (всяко дава 1 точка)	1 или 2
Максимален брой точки		9

Резултат ≥ 3 повишен риск от кървене

При назначаване на антитромботична терапия се изисква повишено внимание и редовно проследяване

Антитромбоцитна терапия при ПМ- минало и настояще

- **Hippocrates** (460 B.C -377 B.C) е оставил исторически сведения за лечение на болката с пудра направена от кората на върба. Пудрата е прилагана при главоболие, болки и температура.

Aspirin

Das vorstehende Warenzeichen ist auf Grund des Gesetzes zum Schutze der
Warenbezeichnungen vom 12. Mai 1894 gemäß der Anmeldung
vom 6. Februar 1899 für die *Aspirin*-
Handelsmarken *Aspirin* *Handelsmarken* *Aspirin* *Handelsmarken*
Aspirin *Handelsmarken* *Aspirin* *Handelsmarken*

am 6. Februar 1899 unter Nr. 24 24 in die
Zeichensammlung eingetragen. — Aktenzeichen 24 24 Klasse 2

Geschäftsbetrieb, in welchem das Zeichen verwendet werden soll: *Aspirin*
Handelsmarken *Aspirin* *Handelsmarken* *Aspirin* *Handelsmarken*
Aspirin *Handelsmarken* *Aspirin* *Handelsmarken* *Aspirin* *Handelsmarken*
Aspirin *Handelsmarken* *Aspirin* *Handelsmarken* *Aspirin* *Handelsmarken*

Waren, für welche das Zeichen bestimmt ist: *Aspirin* *Handelsmarken*
Aspirin *Handelsmarken* *Aspirin* *Handelsmarken* *Aspirin* *Handelsmarken*

Die Anmeldung ist eine Beschreibung beigefügt.

In der Zeichensammlung ist bei 24 24 24 vermerkt.

Zeicheninhaber ist: *Aspirin* *Handelsmarken* *Aspirin* *Handelsmarken* *Aspirin* *Handelsmarken*
Aspirin *Handelsmarken* *Aspirin* *Handelsmarken* *Aspirin* *Handelsmarken*

Die Anmeldung ist am 6. Februar 1899 eingereicht.
Berlin, den 6. Februar 1899.

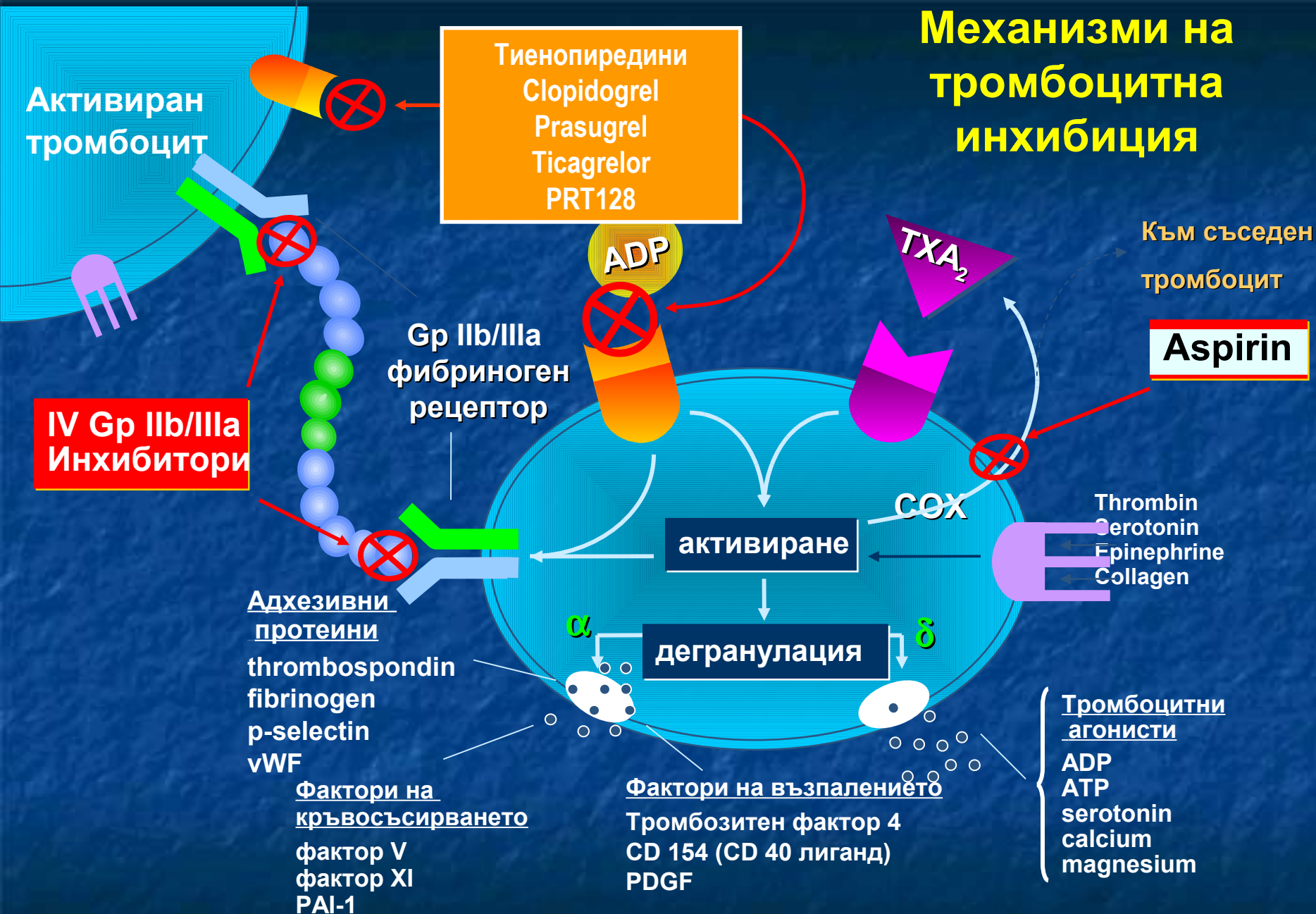
Für die Anmeldung des *Aspirin* *Handelsmarken* *Aspirin* *Handelsmarken*
Aspirin *Handelsmarken* *Aspirin* *Handelsmarken* *Aspirin* *Handelsmarken*

Aspirin

1899

1899

Механизми на тромбоцитна инхибиция

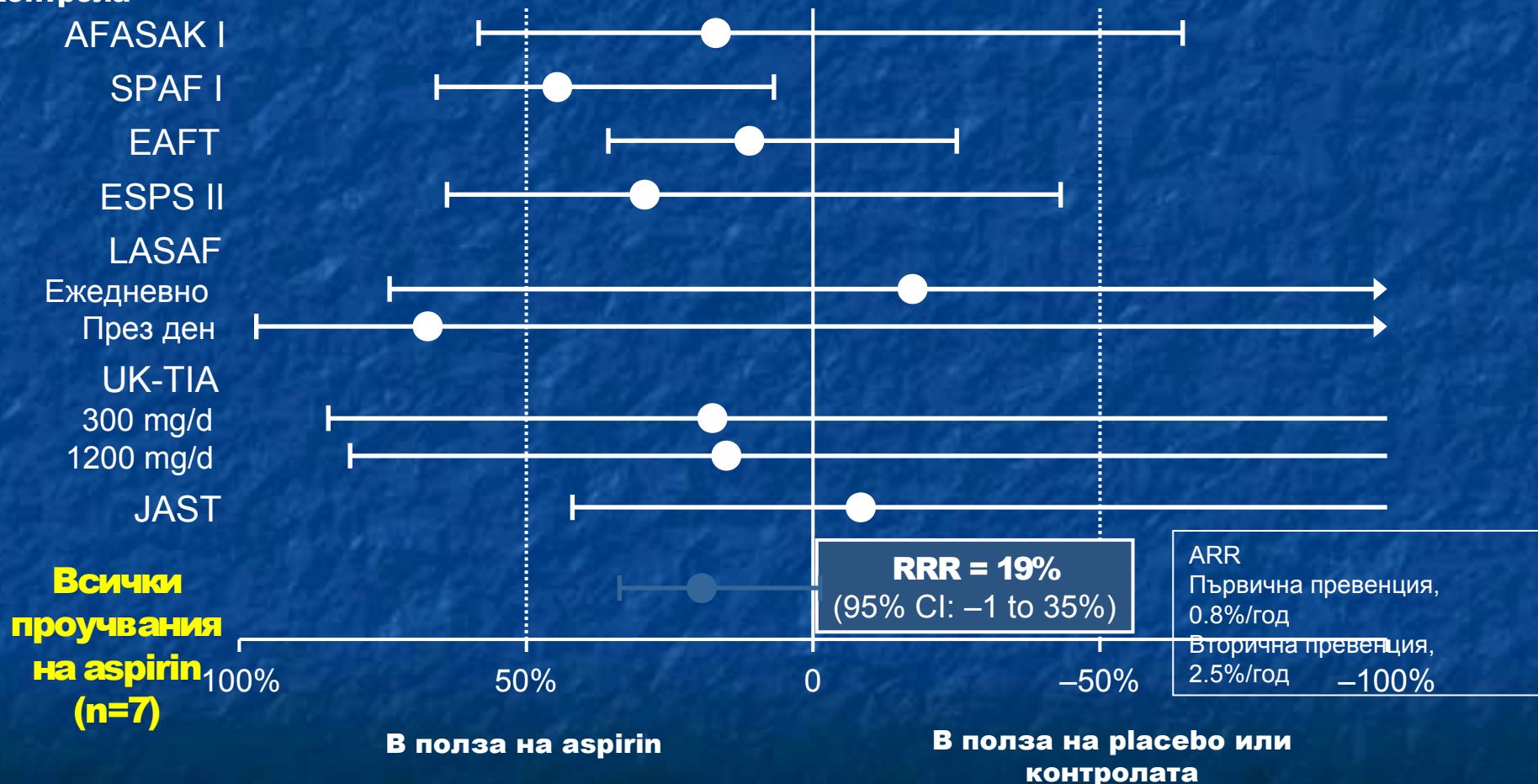


TXA, thromboxane; PDGF, platelet-derived growth factor.

Aspirin има умерена ефикасност за намаляване риска от инсулт при пациенти с ПМ

Aspirin vs placebo или контрола

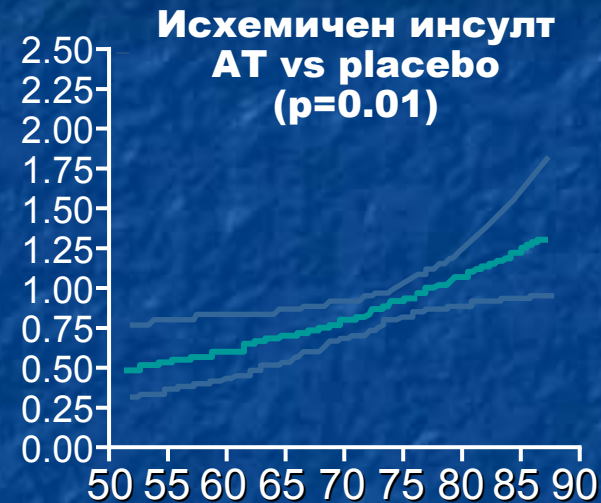
Намаление на относителния риск (95% CI)[†]



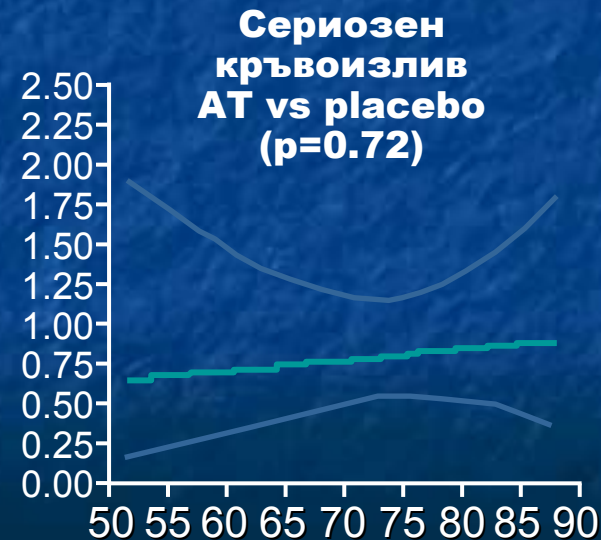
Хоризонталните линии представляват 95% доверителен интервал около точките
[†]RRR за исхемични и хеморагични инсулти
 ARR, намаление на абсолютния риск; RRR, намаление на относителния риск

По Hart RG et al. *Ann Intern Med* 2007;146:857–867

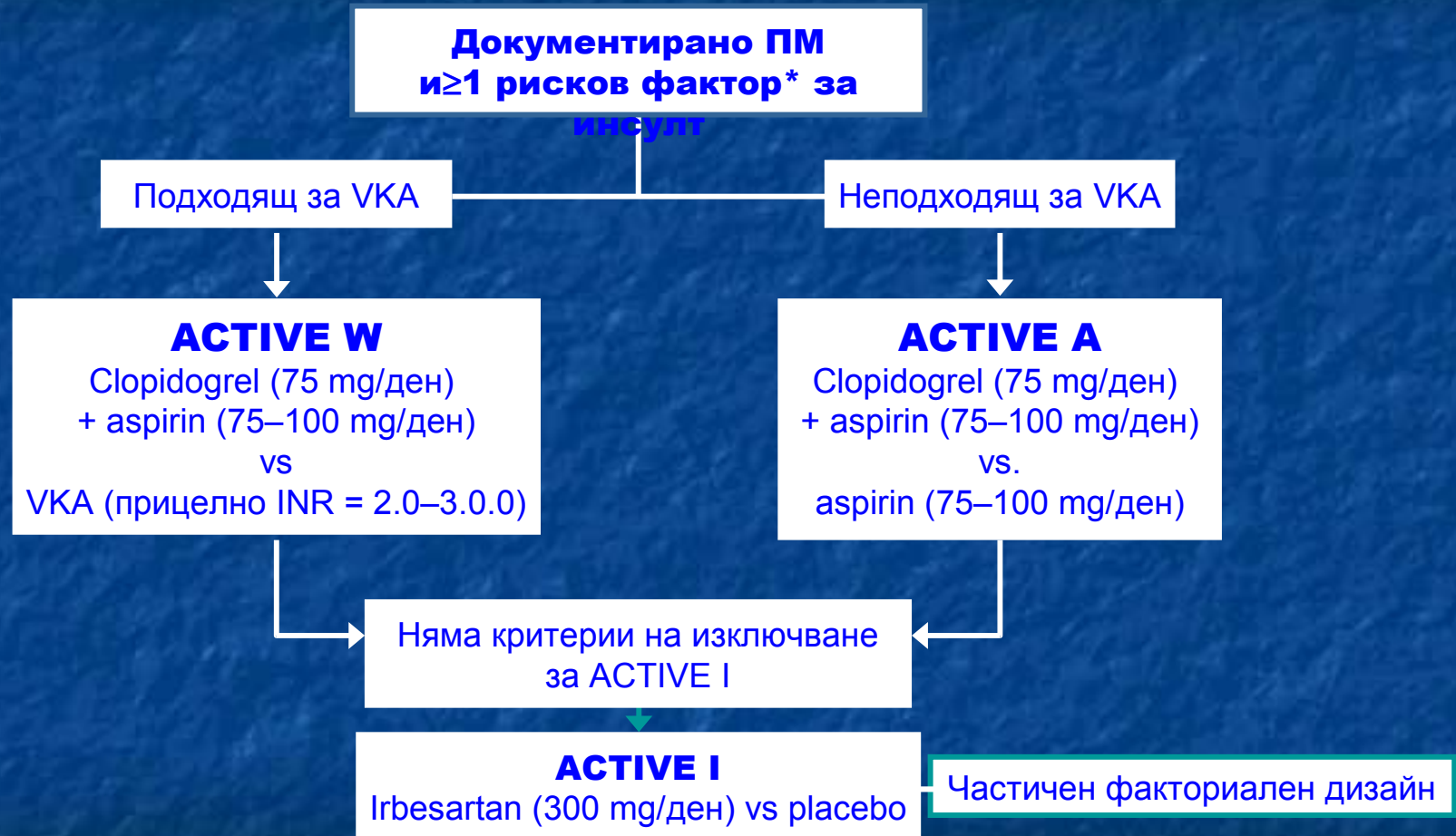
Aspirin е по-малко ефективен на възраст >80 ГОДИНИ



— Възрастово-специфично отношение на риска
— 95% CI



Проучванията ACTIVE: двойна антитромбоцитна терапия за превенция на инсулт при ПМ



*Рискови фактори са: възраст ≥ 75 години; хипертония; преживян инсулт/ТИА; ФИ на ЛК $< 45\%$; периферна артериална болест; възраст 55–74 год. плюс ИБС/миокарден инфаркт или диабет

ACTIVE W: дизайн на проучването

n=6,706

Пациенти

- Документирано ПМ и >1 рисков фактор за инсулт

Първична крайна цел за ефикасност

- Инсулт, системен емболизъм извън ЦНС, МИ или съдова смъртност

Вторични крайни цели за ефикасност

- Исхемичен, хеморагичен или неопределен инсулт; тежест на инсульта; смърт

Първична крайна цел за безопасност

- Масивно кървене

Вторични крайни цели за безопасност

- Тежко, фатално и немасивно кървене

**Aspirin 75-100 mg/ден +
Clopidogrel 75 mg/ден**

n=3,33

5

ПОАК -

**индивидуализирана
доза (INR 2.0–3.0)**

n=3,37

1

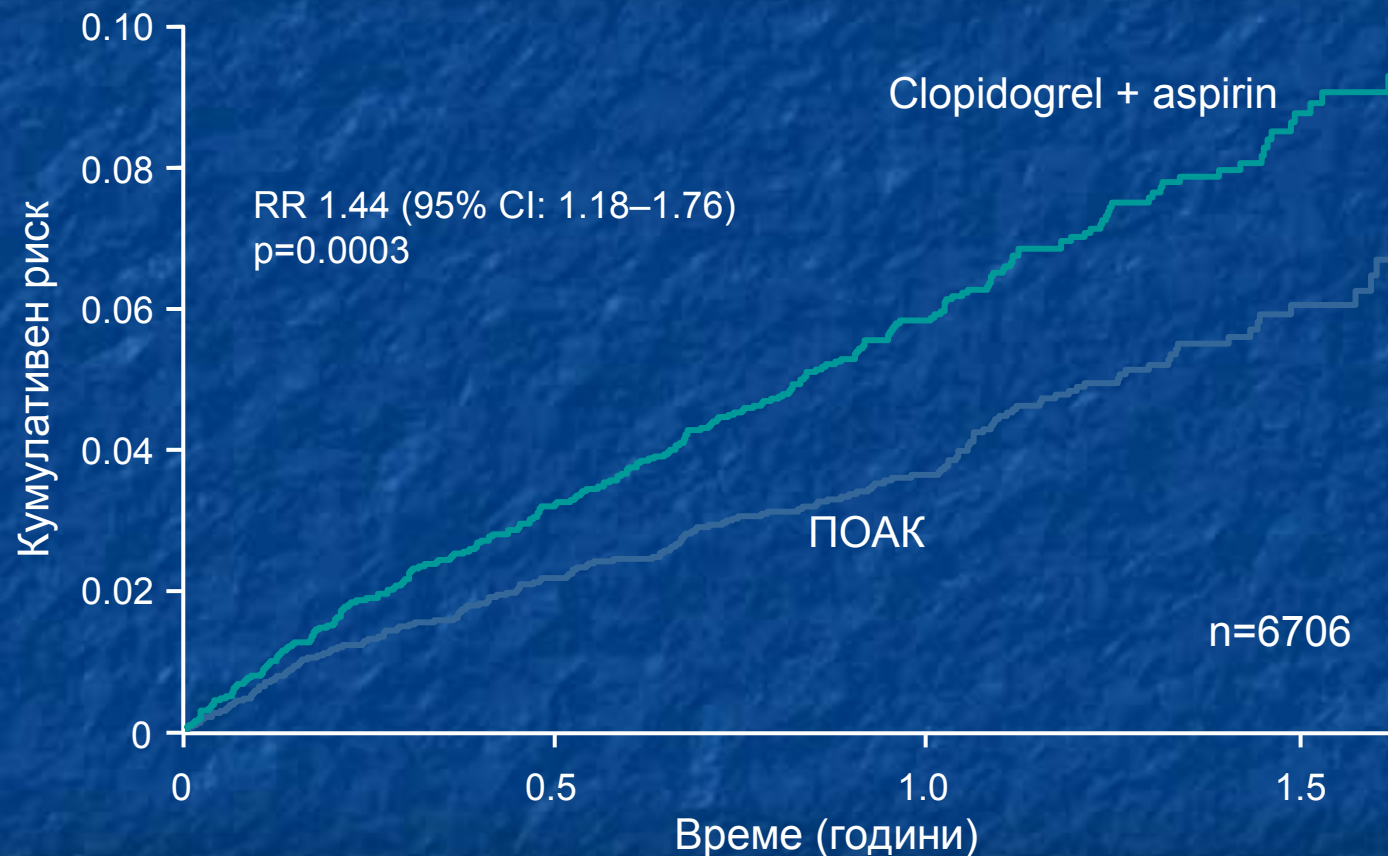
**Средна продължителност
на проследяването:
1.28 години**

**(Проучването е спряно
преждевременно поради
ясни доказателства за
ПОАК над
aspirin + clopidogrel)**

ACTIVE W = Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with
Irbesartan for prevention of Vascular Events – Warfarin

ACTIVE W

Кумулативен риск за първичната крайна цел: инсулт, МИ, системен емболизъм извън ЦНС и съдова смъртност



Брой в риск

Clopidogrel + aspirin
ПОАК

3335
3371

3152
3221

2389
2458

927
924

Първични и вторични крайни цели

Резултат	Риск (% за година)		C+A vs. ПОАК		
	ПОАК	C+A	RR	95% CI	p
Основен резултат за ефикасност*	3.93	5.60	1.44	1.18–1.76	0.0003
Инсулт	1.40	2.39	1.72	1.24–2.37	0.001
МИ	0.55	0.86	1.58	0.94–2.67	0.09
Емболизъм извън ЦНС	0.10	0.43	4.66	1.58–13.8	0.005
Съдова смъртност	2.52	2.87	1.14	0.88–1.48	0.34
Обща смъртност	3.76	3.80	1.01	0.81–1.26	0.91
Масивна хеморагия	2.21	2.42	1.10	0.83–1.45	0.53
Интракраниална хеморагия†	NR	NR	NR	NR	0.08
Нетна полза‡	5.45	7.56	1.41	1.19–1.67	<0.0001

*Инсулт, емболизъм извън ЦНС, миокарден инфаркт, съдова смъртност

†При 21 приемащи ПОАК и 11 приемащи C+A настъпва интракраниална хеморагия

‡ Инсулт, емболизъм извън ЦНС, миокарден инфаркт, съдова смъртност или масивно кървене. Connolly SC et al. *Lancet* 2006;367:1903–1912

C+A, clopidogrel плюс aspirin; CI, доверителен интервал; МИ, миокарден инфаркт; RR, относителен риск; NR, не е докладвано

Заклучение

- Терапията с ПОАК превъзхожда clopidogrel плюс aspirin за превенция на съдови събития при пациенти с ПМ и висок риск от инсулт, особено при тези, които вече приемат ПОАК терапия.

ACTIVE A: дизайн на проучването

n=7554

Популация

- Документирано ПМ и >1 рисков фактор за инсулт, които са неподходящи за лечение с warfarin

**Aspirin 75–100 mg/ден +
Clopidogrel 75 mg/ден**

n=3772

Aspirin 75 mg/ден

n=3782

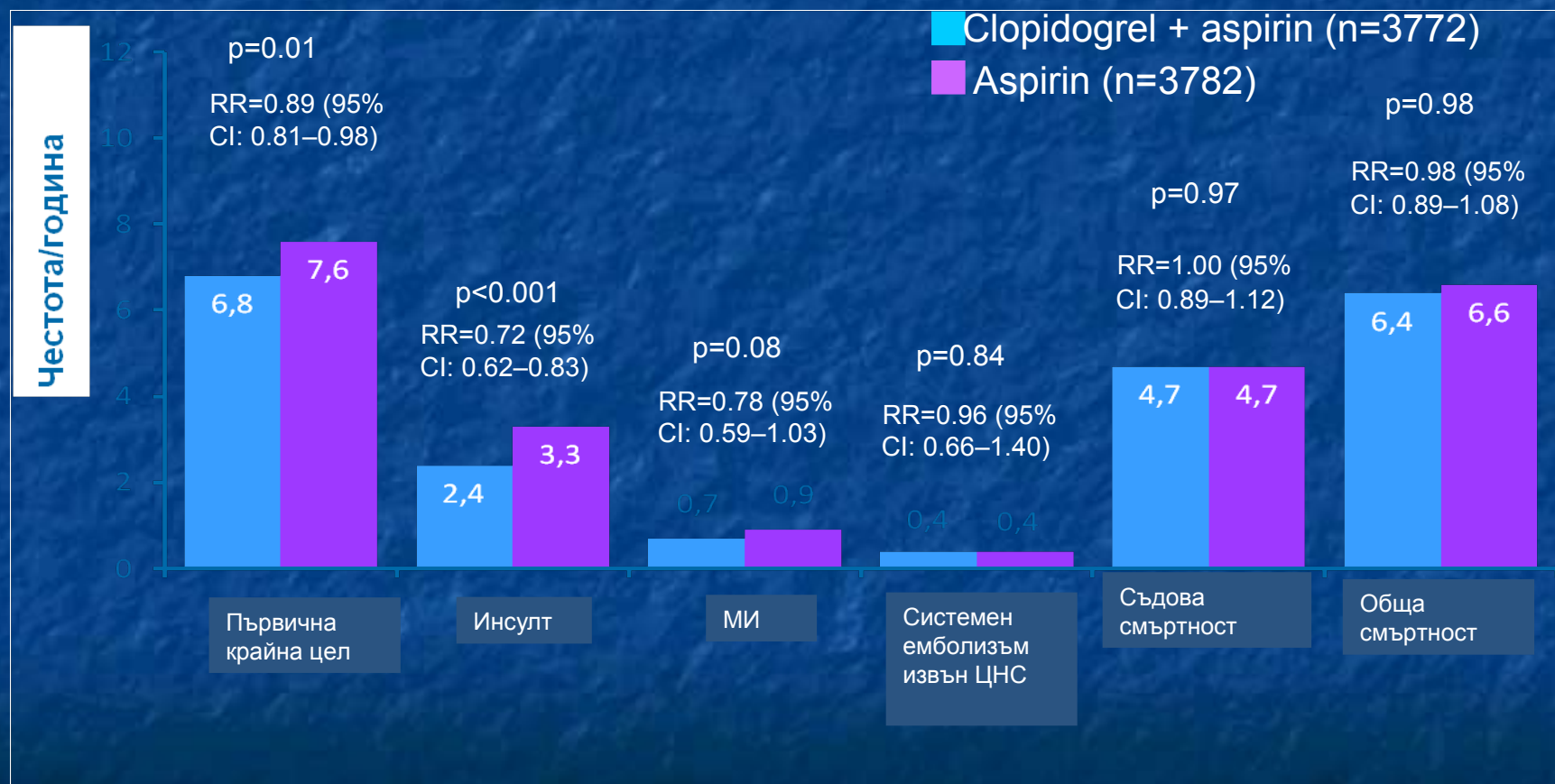
Първична крайна цел за ефикасност

- Инсулт, системен емболизъм извън ЦНС, МИ, съдова смърт
- Вторични крайни цели за ефикасност** Ишемичен, хеморагичен или неясен тип инсулт; тежест на инсулта; смърт
- Първична крайна цел за безопасност**
- Масивно кървене
- Вторични крайни цели за безопасност**
- Тежко, фатално и немасивно кървене

**Средна продължителност
на проследяването:
3.6 години**

**580
центъра
33 страни**

Компоненти на първичната крайна цел и обща смъртност



*Четирима пациенти получават както интра-, така и екстракраниален кръвоизлив
RR, относителен риск

Заклучение

- При пациентите с ПМ, за които терапията с VKA не е подходяща, добавянето на clopidogrel към aspirin намалява риска от съдови събития, особено инсулт, но повишава риска от кървене.

Тройна антитромботична терапия

The WOEST Trial: First randomised trial comparing two regimens with and without aspirin in patients on oral anticoagulant therapy undergoing coronary stenting

Willem Dewilde, Tom Oirbans, Freek Verheugt, Johannes Kelder, Bart De Smet, Jean-Paul Herrman, Tom Adriaenssens, Mathias Vrolix, Antonius Heestermans, Marije Vis, Saman Rasoul, Kaïoum Sheikjoesoef, Tom Vandendriessche, Kristoff Cornelis, Jeroen Vos, Guus Brueren, Nicolien Breet, Jurriën ten Berg

The WOEST Trial= **W**hat is the **O**ptimal antiplatelet and anticoagulant therapy in patients with oral anticoagulation and coronary **S**tent**T**ing (clinicaltrials.gov NCT00769938)

Disclosures/Conflict of interest: none

Background

- 1/ Long term oral anticoagulant therapy (OAC) is obligatory (class I) in:
 - most patients with atrial fibrillation
 - patients with mechanical heart valves

- 2/ Over 30% of these patients have concomitant ischemic heart disease
When these patients need to undergo percutaneous coronary stenting, there is also an indication for aspirin and clopidogrel

- 3/ Triple therapy (OAC, aspirin and clopidogrel) is recommended according to the guidelines but is also known to increase the risk of major bleeding
Major bleeding increases mortality

- 4/ No prospective randomized data available

Study Design

1:1 Randomisation:

Dual therapy group:

OAC + 75mg Clopidogrel qd

Triple therapy group

OAC + 75mg Clopidogrel qd + 80mg Aspirin qd

1 month minimum after BMS

1 year after DES

1 month minimum after BMS

1 year after DES

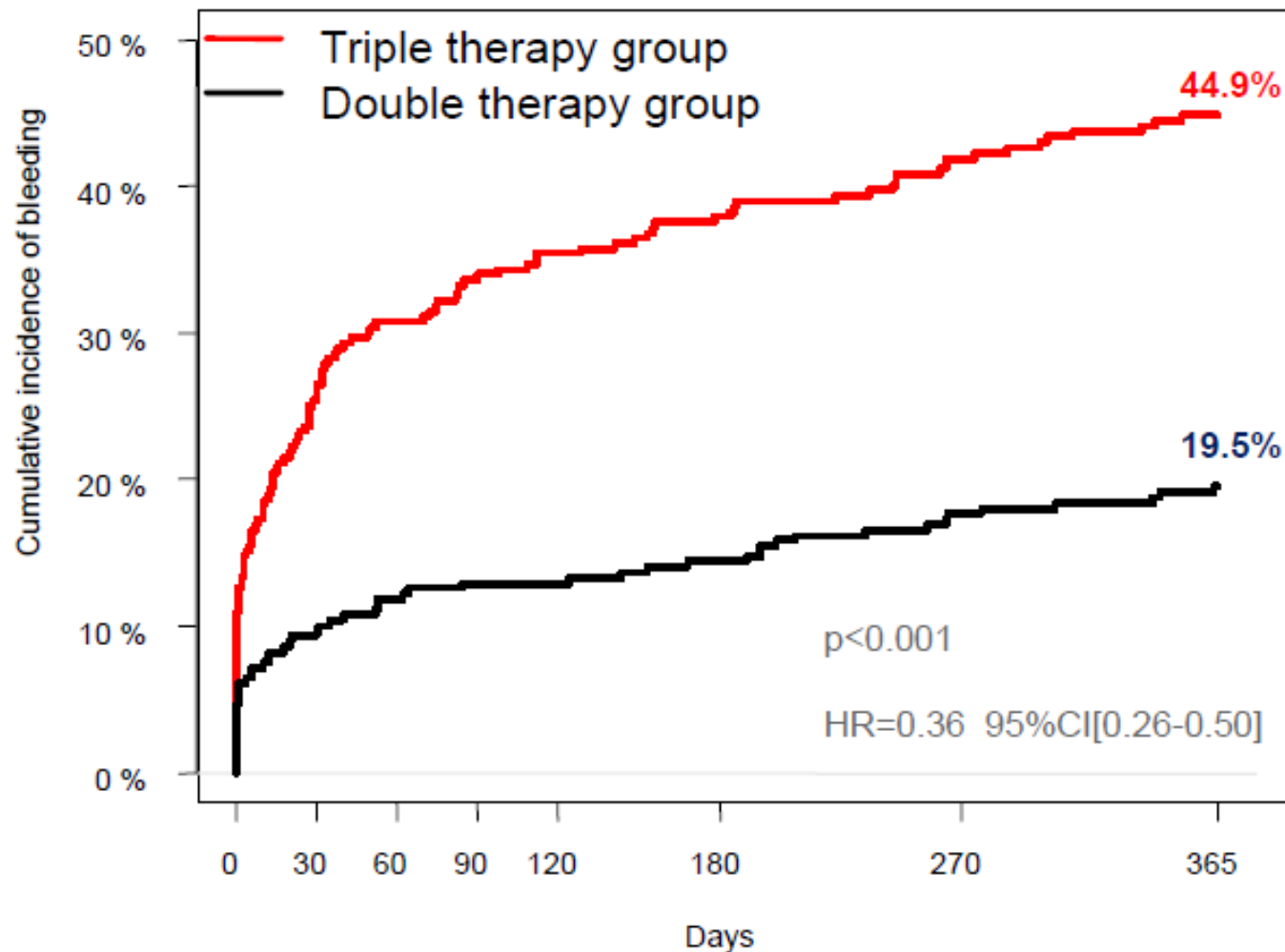
Follow up: 1 year

Primary Endpoint: The occurrence of all bleeding events (TIMI criteria)

Secondary Endpoints:

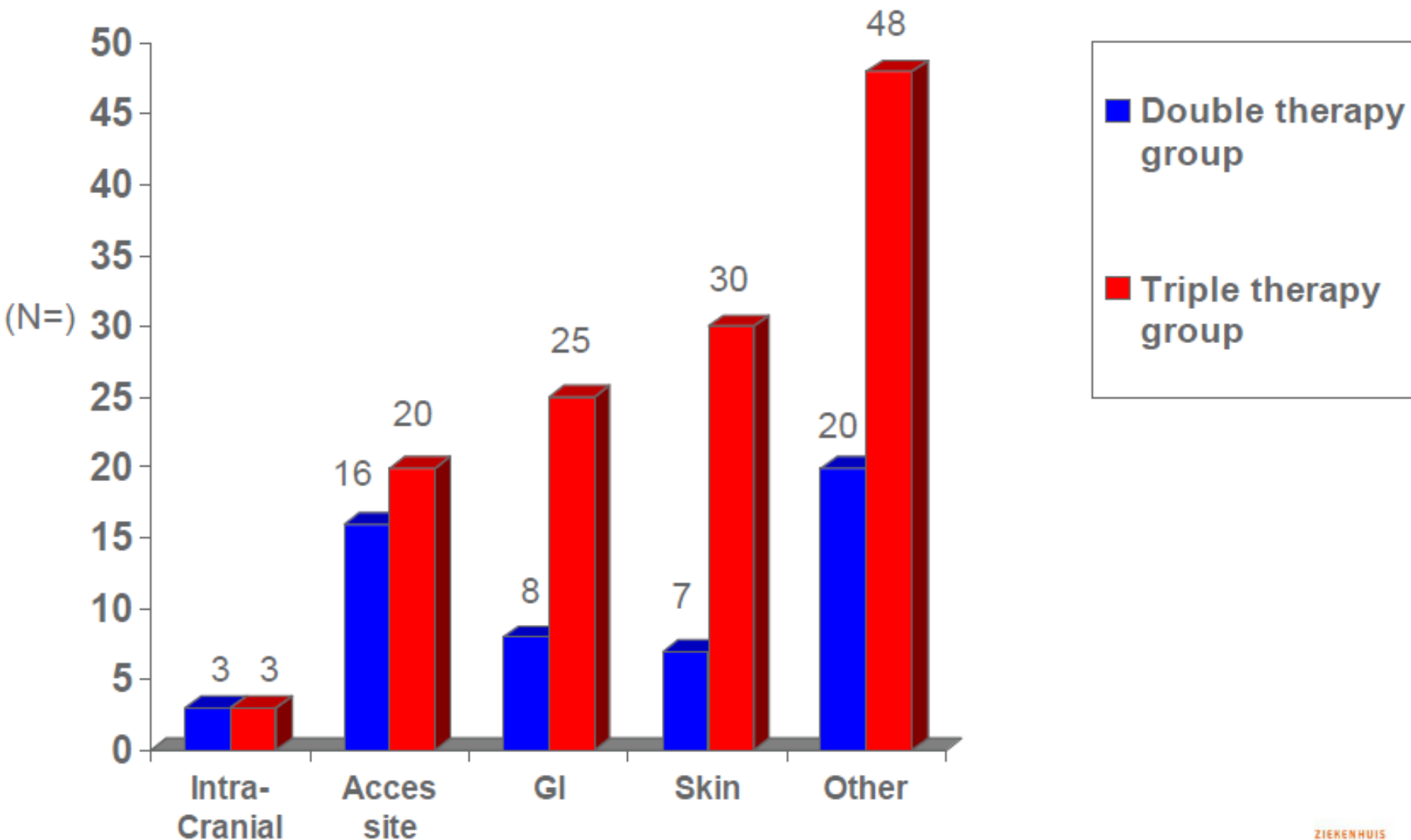
- Combination of stroke, death, myocardial infarction, stent thrombosis and target vessel revascularisation
- All individual components of primary and secondary endpoints

Primary Endpoint: Total number of bleeding events



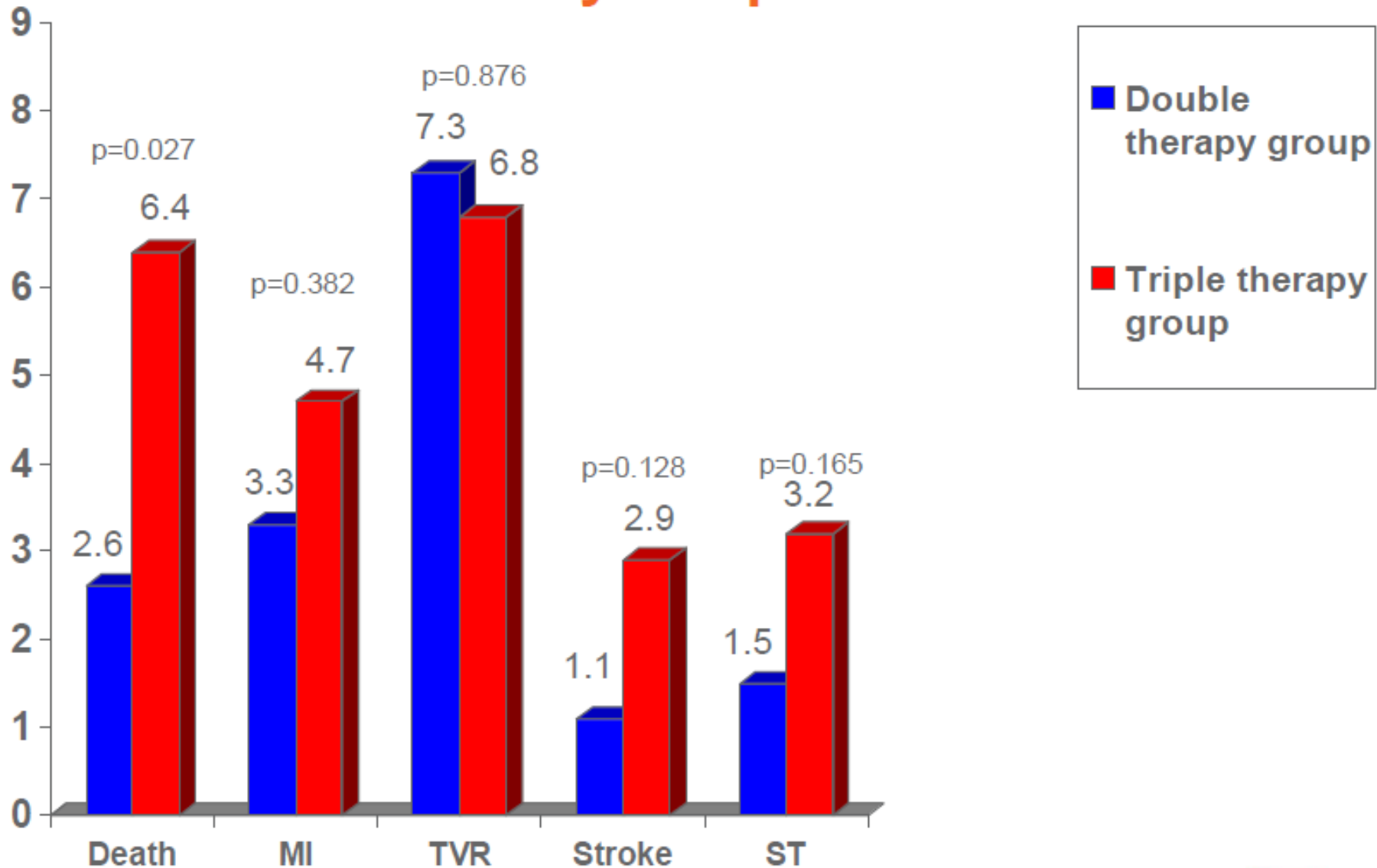
n at risk:	284	210	194	186	181	173	159	140
	279	253	244	241	241	236	226	208

Locations of TIMI bleeding: Worst bleeding per patient



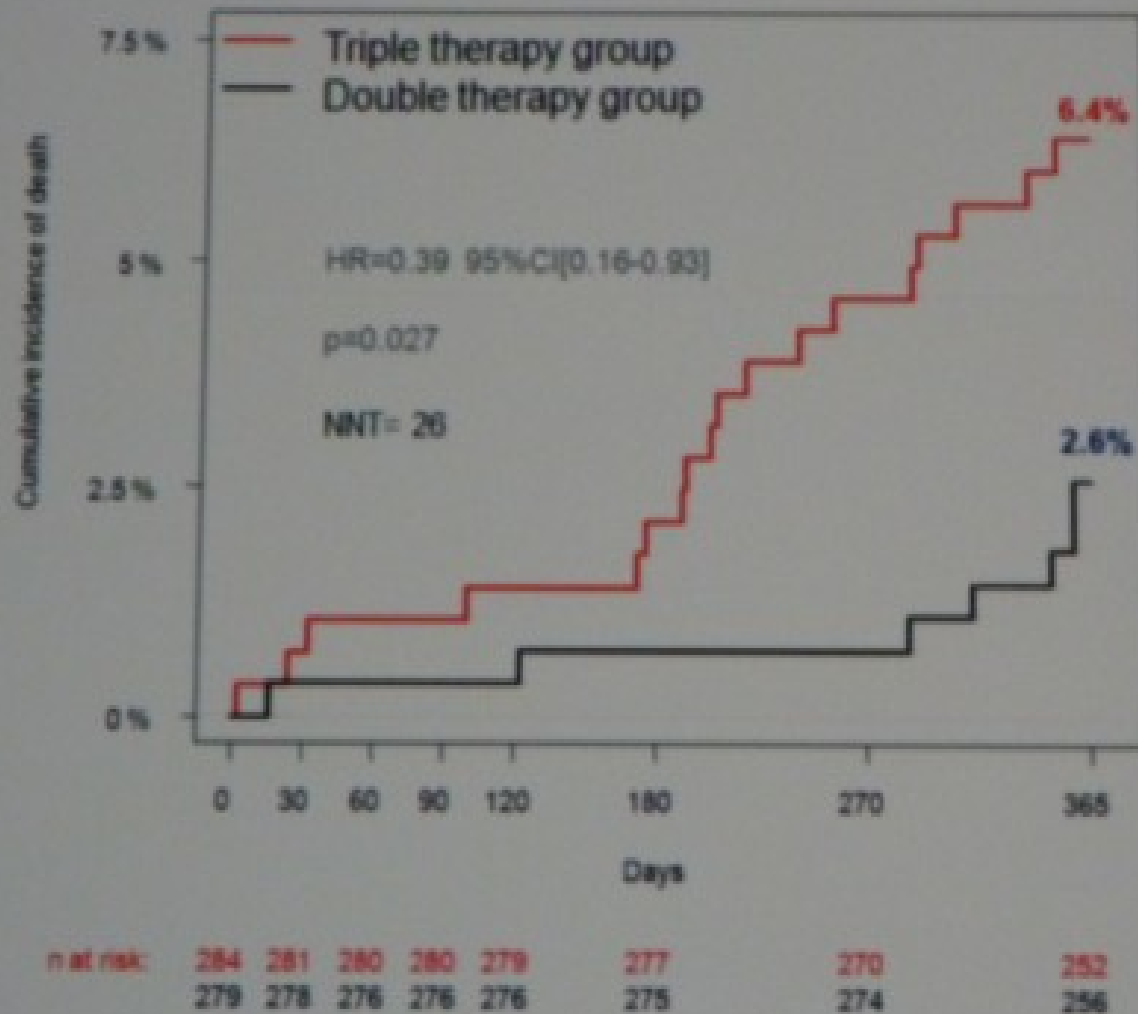
GI=gastro intestinal; Other bleeding consists of eye, urogenital, respiratory tract, retroperitoneal, mouth, PMpocket bleeding

Secondary Endpoint



WOEST

All-Cause Mortality



Conclusions

1. First randomized trial to address the optimal antiplatelet therapy in patients on OAC undergoing coronary stenting
2. Primary endpoint was met: as expected, OAC plus clopidogrel causes less bleeding than triple antithrombotic therapy, but now shown in a randomized way
3. Secondary endpoint was met: with dual therapy there is no excess of thrombotic/thromboembolic events: stroke, stent thrombosis, target vessel revascularisation, myocardial infarction or death
4. Less all-cause mortality with dual therapy

Европейски препоръки

ESC 2012 осъвременени препоръки – избор на антикоагулант



Антиагрегантна терапия при ПМ

Заклучение

- Антитромбоцитната терапия има ограничено приложение при ПМ.
- Може да се има в предвид при противопоказания за ВКА.
- При пациенти с ПМ и стент, добавянето на Аспирин към комбинацията ВКА и Клопидогрел, увеличава кървенето и не намалява стент тромбозите и смъртността.

- АСК не се препоръчва вече за превенция на инсулт при ПМ.
- Антиагрегантната терапия може да се прилага при отказ на пациента, да приема каквито и да е ОАК (независимо дали VKA или НОАК). Предпочита се комбинацията АСА 75-100мг + Clopidogrel 75мг (при пациенти с нисък риск от кървене) или (с по-малък ефект) АСА 75-325мг/дн.