

Uniwersytet Jagielloński

Collegium Medicum

Wydział Lekarski

Lek. Agnieszka Pelc-Nowicka

OCENA REALIZACJI WYTYCZNYCH U PACJENTÓW PO
OSTRYM ZESPOLE WIEŃCOWYM WYMAGAJĄCYCH
JEDNOCZESNEGO STOSOWANIA PODWÓJNEJ TERAPII
PRZECIWPŁYTKOWEJ WRAZ Z DOUSTNYM LECZENIEM
PRZECIWZAKRZEPOWYM

Praca doktorska

PROMOTOR

dr hab. med. Leszek Bryniarski

I Klinika Kardiologii i Nadciśnienia Tętniczego

Szpital Uniwersytecki w Krakowie

Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n med. Kalina Kawecka - Jaszcz

Kraków, 2010

Spis treści

Wykaz stosowanych skrótów.....	4
Klasy zaleceń i poziomy wiarygodności.....	6
Spis rycin.....	7
Spis tabel.....	8
Wstęp.....	9
Wprowadzenie.....	9
Ostre zespoły wieńcowe.....	13
Migotanie przedsionków.....	15
Aktualne zalecenia dotyczące stosowania doustnej terapii przeciwzakrzepowej...	17
Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa.....	17
Migotanie przedsionków.....	18
Sztuczne zastawki i wady zastawkowe.....	19
Pozostałe wskazania do leczenia przeciwzakrzepowego.....	20
Aktualne zalecenia dotyczące stosowania podwójnej terapii przeciwplatekowej...	23
Aktualne zalecenia dotyczące stosowania doustnej terapii przeciwzakrzepowej wraz z podwójną terapią przeciwplatekową.....	26
Ocena ryzyka zakrzepowo-zatorowego oraz ryzyka krwawienia.....	31
Dotychczasowe dane dotyczące potrójnej terapii.....	33
Podsumowanie.....	34
Cele pracy.....	37
Material i metodyka.....	38
Kwalifikacja pacjentów do badania.....	38
Podział na podgrupy.....	41
Analizowane parametry i definicje.....	41
Analiza statystyczna.....	46
Wyniki.....	47
Charakterystyka kliniczna badanej grupy.....	47

Czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego oraz choroby współistniejące.....	47
Czynniki prognostyczne wystąpienia krwawień wg rejestru GRACE.....	49
Charakterystyka przebiegu wewnątrzzpitalnego w badanej grupie.....	52
Porównanie parametrów klinicznych w badanych podgrupach.....	60
Czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego oraz choroby współistniejące.....	60
Czynniki prognostyczne wystąpienia krwawień wg rejestru GRACE.....	65
Porównanie przebiegu wewnątrzzpitalnego w badanych podgrupach.....	70
Czynniki wpływające na zaniechanie zastosowania potrójnej terapii.....	77
Profilaktyka krwawienia przy pomocy IPP lub H2-blokera.....	79
Dyskusja.....	81
Stosowanie potrójnej terapii – zalecenia a rzeczywistość.....	81
Charakterystyka chorych otrzymujących potrójną terapię.....	92
Powody zaniechania lub odstawienia potrójnej terapii.....	96
Zależność pomiędzy zastosowaniem PPI lub H2-blokera a występowaniem choroby wrzodowej.....	99
Intensywność leczenia przeciwkrzepliwego.....	100
Powikłania krwotoczne.....	102
Wnioski.....	114
Streszczenie.....	116
Summary.....	122
Piśmiennictwo.....	127

Wykaz stosowanych skrótów

AF	migotanie przedsionków (ang.: atrial fibrillation)
ACS	ostry zespół wieńcowy (ang.: acute coronary syndrome)
ASA	kwas acetylosalicylowy (ang.: acetylsalicylic acid)
BMS	stenty metalowe (ang.: bare metal stents)
CABG	pomostowanie aortalno-wieńcowe (ang.: coronary artery bypass graft surgery)
DES	stenty uwalniające leki (ang.: drug eluting stents)
DT	podwójna terapia przeciwplatetkowa (ang.: dual antiplatelet therapy)
EF	frakcja wyrzutowa (ang.: ejection fraction)
EKG	elektrokardiogram (ang.: electrocardiogram)
GERD	choroba reflowowa przełyku (ang.: gastroesophageal reflux disease)
GFR	współczynnik przesączania kłębuszkowego (ang.: glomerular filtration rate)
LMWH	heparyna drobnocząsteczkowa (ang.: low molecular weight heparin)
MI	zawał serca (ang.: myocardial infarction)
NS	statystycznie nieistotne (ang.: not significant)
NSTE-ACS	ostry zespół wieńcowy bez uniesienia odcinka ST (ang. : non ST elevation acute coronary syndrome)
NSTEMI	zawał mięśnia sercowego bez uniesienia odcinka ST (ang. : non ST

	elevation myocardial infarction)
OAC	doustny antykoagulant (ang.: oral anticoagulant)
OR	iloraz szans (ang.: odds ratio)
p	poziom istotności statystycznej
PCI	przezskórna interwencja wieńcowa (ang.: percutaneous coronary intervention)
PPI	inhibitor pompy protonowej (ang.: proton pump inhibitor)
ST- ACS	ostry zespół wieńcowy z uniesieniem odcinka ST (ang. : ST elevation acute coronary syndrome)
STEMI	zawał mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST (ang. : ST elevation myocardial infarction)
TT	potrójna terapia (ang.: triple therapy)
UA	niestabilna dławica piersiowa (ang. : unstable angina)
UFH	heparyna niefrakcjonowana (ang.: unfractionated heparin)
VTD	żylna choroba zakrzepowo-zatorowa (ang.: venous thrombotic disease)

Klasy zaleceń

Klasa I Istnieją dowody naukowe i/lub powszechne przekonanie, że rozpatrywana procedura diagnostyczna/sposób leczenia jest korzystna, przydatna i skuteczna.

Klasa II Dane z badań naukowych są niejednoznaczne i/lub istnieją rozbieżne opinie dotyczące przydatności/skuteczności danej formy terapii.

Klasa IIa Przeważają dowody/opinie potwierdzające przydatność/skuteczność metody.

Klasa IIb Dowody/opinie nie potwierdzają wystarczająco przydatności/skuteczności metody.

Klasa III Istnieją dowody naukowe lub powszechne przekonanie, że sposób leczenia jest nieprzydatny/nieskuteczny, a w niektórych przypadkach może być szkodliwy.

Poziomy wiarygodności

Poziom A Dane pochodzą z wielu badań klinicznych z randomizacją lub metaanaliz.

Poziom B Dane pochodzą z pojedynczego badania klinicznego z randomizacją lub dużych badań bez randomizacji.

Poziom C Zgodna opinia ekspertów i/lub dane z badań na małą skalę, badań retrospektywnych lub rejestrów

Spis rycin

- Ryc. 1. Częstość występowania czynników ryzyka sercowo-naczyniowego oraz chorób współistniejących w badanej grupie.
- Ryc. 2. Rozkład wieku chorych w badanej grupie.
- Ryc. 3. Odsetek chorych w grupach wiekowych > 75 rż i < 75 rż.
- Ryc. 4. Odsetek kobiet i mężczyzn wśród badanych pacjentów.
- Ryc. 5. Odsetek chorych z przebyłym krwawieniem w wywiadzie.
- Ryc. 6. Odsetek pacjentów leczonych angioplastyką wieńcową.
- Ryc. 7. Występowanie niewydolności nerek w badanej grupie.
- Ryc. 8. Zastosowanie inhibitora receptora GP IIb/IIIa w badanej grupie.
- Ryc. 9. Wskazania do podwójnej terapii przeciwplatekowej.
- Ryc. 10. Wskazania do przewlekłej antykoagulacji.
- Ryc. 11. Wskazania do przewlekłej antykoagulacji w zależności od wskazań do podwójnej terapii przeciwplatekowej
- Ryc. 12. Zalecana terapia przeciwplatekowa i przeciwzakrzepowa przy wypisie ze szpitala.
- Ryc. 13. Zalecany czas stosowania podwójnej terapii przeciwplatekowej w badanej grupie.
- Ryc. 14. Przyczyny niezastosowania potrójnej terapii.
- Ryc. 15. Częstość występowania czynników ryzyka sercowo-naczyniowego w badanych podgrupach.
- Ryc. 16. Przebyte PCI w badanych podgrupach.
- Ryc. 17. Przebyte CABG w badanych podgrupach.
- Ryc. 18. Częstość występowania chorób współistniejących w badanych podgrupach.
- Ryc. 19. Wiek chorych w badanych podgrupach.
- Ryc. 20. Odsetek chorych > 75 rż. w badanych podgrupach.
- Ryc. 21. Odsetek kobiet w badanych podgrupach.
- Ryc. 22. Odsetek chorych z wywiadem przebytego krwawienia w badanych podgrupach.
- Ryc. 23. Odsetek chorych leczonych PCI w badanych podgrupach.
- Ryc. 24. Odsetek chorych z niewydolnością nerek w badanych podgrupach.
- Ryc. 25. Częstość stosowania inhibitora receptora GP IIb/IIIa.
- Ryc. 26. Wskazania do podwójnej terapii przeciwplatekowej w podgrupach.
- Ryc. 27. Wskazania do przewlekłej antykoagulacji w podgrupach.
- Ryc. 28. Napadowe migotanie przedsionków w podgrupach.
- Ryc. 29. Punktacja w skali CHADS2 w podgrupach.
- Ryc. 30. Punktacja w skali CHADS2 ≥ 2 w podgrupach.
- Ryc. 31. Częstość występowania powikłań krwotocznych podczas hospitalizacji w podgrupach.
- Ryc. 32. Poziom INR w badanych podgrupach.
- Ryc. 33. Poziom INR w badanych podgrupach.
- Ryc. 34. Odsetek chorych mających dobraną dawkę OAC podczas hospitalizacji w badanych podgrupach.
- Ryc. 35. Liczba chorych leczonych PPI lub H2-blokerem w zależności od obecności choroby wrzodowej żołądka/dwunastnicy lub GERD

Spis tabel

Tabela I. Częstość poważnych krwawień u pacjentów leczonych potrójną terapią w dotychczasowych badaniach.

Tabela II. Aktualne zalecenia dotyczące stosowania doustnej terapii przeciwzakrzepowej w chorobach układu sercowo-naczyniowego.

Tabela III. Aktualne zalecenia dotyczące stosowania podwójnej terapii przeciwplatekowej.

Tabela IV. Zalecenia dotyczące łączenia doustnego antykoagulantu z podwójną terapią przeciwplatekową.

Tabela V. Skala CHADS₂.

Tabela VI. Analiza wpływu czynników prognostycznych wystąpienia krwawienia na odstąpienie od potrójnej terapii.

Tabela VII. Analiza wpływu czynników ryzyka sercowo-naczyniowego oraz chorób współistniejących na odstąpienie od potrójnej terapii.

Wstęp

Wprowadzenie

Podwójna terapia przeciwplatek jest obecnie rekomendowana u wszystkich pacjentów z rozpoznaniem ostrego zespołu wieńcowego (ang.: acute coronary syndrome – ACS) niezależnie od sposobu leczenia (zachowawcze lub inwazyjne) [1,2]. U coraz większej liczby chorych wykonywane są zabiegi rewaskularyzacyjne z implantacją stentów wewnątrzwieńcowych, w tym uwalniających leki (ang.: drug eluting stents - DES). Ze względu na ryzyko zakrzepicy w stencie, szczególny nacisk kładzie się na prawidłowe prowadzenie leczenia przeciwplatekowego. Jego zastosowanie jest konieczne z powodu aktywacji płytek wynikającej z uszkodzenia śródbłonna i głębszych warstw ściany naczynia podczas przezskórnych interwencji wieńcowych (ang.: percutaneous coronary intervention – PCI) [3]. Ryzyko wystąpienia takiego uszkodzenia jest większe podczas powszechnie obecnie wykonywanych zabiegów PCI z implantacją ciała obcego, jakim jest stent.

Coraz częściej stajemy przed koniecznością równoczesnego stosowania podwójnej terapii przeciwplatekowej (ang.: dual antiplatelet therapy - DT) i doustnego leczenia przeciwzakrzepowego, czyli tzw. **potrójnej terapii** (ang.: triple therapy - TT). Wraz z wydłużaniem się średniej długości życia rośnie liczba pacjentów w podeszłym wieku, u których występują ostre zespoły wieńcowe [4]. Równocześnie u osób starszych z ACS częściej stwierdza się migotanie przedsionków (ang.: atrial fibrillation – AF), a współistnienie obu jednostek pogarsza rokowanie [5,6,7,8]. Wykazano, że śmiertelność pacjentów z ostrym zespołem

wieńcowym oraz migotaniem przedsionków jest dwukrotnie wyższa w porównaniu z pacjentami bez AF [9,10,11,12]. Migotanie przedsionków u chorych z ACS częściej pojawia się u osób starszych, z zawałem ściany przedniej, dużym obszarem martwicy, niewydolnością serca, nadciśnieniem i niedociśnieniem, zaburzeniami rytmu i przewodzenia, pozawałowym zapaleniem osierdza [13].

Schorzenia towarzyszące chorobie niedokrwiennej serca takie jak nadciśnienie tętnicze, niewydolność serca, frakcja wyrzutowa lewej komory $< 35\%$, cukrzyca, udar niedokrwienno-mózgowy czy wiek > 75 lat są u chorych z migotaniem przedsionków czynnikami ryzyka incydentów zakrzepowo-zatorowych. Ich obecność zobowiązuje do stosowania długotrwałego leczenia przeciwwzakrzepowego [14]. Wykazano, że u pacjentów z migotaniem przedsionków i wysokim ryzykiem incydentów zakrzepowo-zatorowych podwójna terapia przeciwplatekowa z zastosowaniem aspiryny i kłopidogrelu jest mniej skuteczna niż doustne antykoagulanty (ang.: oral anticoagulants - OAC) w zapobieganiu udarom mózgu, zatorowości obwodowej oraz zawałom serca [15,16]. Z drugiej strony, u pacjentów po PCI z implantacją stentu, doustne leczenie przeciwwzakrzepowe jako monoterapia nie jest zalecane, ponieważ w porównaniu z podwójną terapią przeciwplatekową wiąże się z wyższym o około 50% ryzykiem zgonu lub zawału serca (ang.: myocardial infarction – MI) spowodowanych podostrą zakrzepicą w stencie [17,18].

Profilaktyka incydentów zakrzepowo-zatorowych za pomocą doustnego antykoagulantu jest również elementem terapii osób z wszczepioną sztuczną zastawką [19,20], wadą zastawki mitralnej ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia incydentów zakrzepowo-zatorowych [21,22], po przebytej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej [23] czy z pierwotnym nadciśnieniem płucnym [24]. Odsetek

chorych z ACS w Polsce wymagających stosowania podwójnej terapii przeciwplatekowej wraz z leczeniem przeciwzakrzepowym jest nieznany.

Wraz z intensyfikacją leczenia przeciwplatekowego znamienne wzrasta ryzyko powikłań krwotocznych, które są najczęstszymi, poza niedokrwinnymi, powikłaniami leczenia ACS. W przeprowadzonych dotychczas badaniach obejmujących pacjentów stosujących potrójną terapię, częstość krwawień wynosi od 3,0% do 21,6% (tabela I) [25,26,27,28,29,30,31,32,33,34,35,36,37]. Niezależnymi czynnikami prognostycznymi wystąpienia poważnych krwawień są: podeszły wiek, płeć żeńska, krwawienie w przeszłości, leczenie za pomocą pierwotnej angioplastyki wieńcowej, niewydolność nerek oraz zastosowanie leków z grupy inhibitorów receptora płytkowego GP IIb/IIIa [38,39]. W rejestrze GRACE wzrost ryzyka krwawienia wraz z pogarszającą się czynnością nerek był związany ze wzrostem ryzyka zgonu. Decyzje o agresywnym leczeniu inwazyjnym i przeciwzakrzepowym u chorych wysokiego ryzyka powinny być dokładnie rozważone i oparte na indywidualnej ocenie każdego chorego [40].

Tabela I. Częstość poważnych krwawień u pacjentów leczonych potrójną terapią w dotychczasowych badaniach.

Autorzy	Rok	Liczba pacjentów w badaniu	Średni wiek w grupie potrójnej terapii (lata)	Okres obserwacji (m-ce)	Poważne krwawienia w grupie potrójnej terapii (%)
Orford i wsp. [25]	2004	66	74	12	3,0
Mattichak i wsp. [26]	2005	82	67	12	21,4
Khurram i wsp. [27]	2005	214	69	7	6,6
Porter i wsp. [28]	2006	180	65	1	1,1
DeEugenio i wsp. [29]	2007	194	70	6	14,4
Rubolli i wsp. [30]	2007	49	68,5	1	18
Karjalainen i wsp. [31]	2007	239	70	12	6,6
Nguyen i wsp. [32]	2007	800	64	6	5,9
Ruiz-Nodar i wsp. [33]	2008	426	71,5	20	14,9
Valencia i wsp. [34]	2008	70	70,5	12	8,6
Rossini i wsp. [35]	2008	102	68	18	3,9
Rogacka i wsp. [36]	2008	127	70	21	4,7
Manzano-Fernandez i wsp. [37]	2008	104	72	12	21,6

Ostre zespoły wieńcowe

Według aktualnych poglądów stopień zwężenia naczynia przez zmianę miażdżycową nie ma szczególnego znaczenia w patofizjologii ostrych zespołów wieńcowych. Za najistotniejsze przyczyny determinujące wystąpienie ACS uznaje się obecnie niestabilność blaszki miażdżycowej, procesy zapalne i czynniki trombogenne, określające ryzyko powstawania zakrzepu na pękającej lub pękniętej

blaszce [4].

Uszkodzenie ściany naczynia w wyniku pęknięcia niestabilnej blaszki miażdżycowej (70% ACS), czy owrzodzenia zmiany krytycznej (pozostałe 30%) stwarza warunki sprzyjające adhezji, aktywacji i agregacji płytek, a w konsekwencji wytworzeniu zakrzepu oraz regionalnemu zmniejszeniu przepływu ze spadkiem perfuzji tkankowej [41]. Ostrej zakrzepicy może towarzyszyć skurcz naczynia dodatkowo ograniczający przepływ krwi [2]. W zawale serca z uniesieniem odcinka ST (ang.: ST elevation myocardial infarction – STEMI) skrzeplina bogata w włóknik powoduje całkowitą niedrożność naczynia. U chorych z ostrymi zespołami wieńcowymi bez uniesienia odcinka ST (ang.: non-ST elevation acute coronary syndrome - NSTE-ACS) skrzeplina jest natomiast bogata w płytki i wywołuje częściową lub całkowitą, lecz krótkotrwałą niedrożność. Skrzeplina bogatopłytkowa może rozpadać się na małe fragmenty, które przemieszczając się z prądem krwi wywołują zatory zamykające małe tętniczki i naczynia włosowate. Prowadzą one do powstawania niewielkich obszarów martwicy mięśnia sercowego, a tym samym do wzrostu stężenia markerów martwicy miokardium we krwi [42,43]. Celem leczenia przeciwpłytkowego w NSTE-ACS jest upłynnienie zakrzepu bogatopłytkowego, stabilizacja blaszki miażdżycowej i niedopuszczenie do całkowitego zamknięcia naczynia. Natomiast leczenie w ostrych zespołach wieńcowych z uniesieniem odcinka ST ma na celu przywrócenie przepływu w tętnicy dozawałowej.

Do lepszego zrozumienia roli zakrzepicy w ACS przyczyniło się wykrycie markerów powstawania trombiny i aktywacji płytek oraz dowody świadczące o poprawie rokowania w wyniku leczenia przeciwwakrzepowego [44]. Przeprowadzone dotychczas badania u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca wskazują, że terapia

doustnym antykoagulantem (z utrzymaniem INR > 2) w skojarzeniu z kwasem acetylosalicylowym (ang.: acetylsalicylic acid - ASA), w porównaniu do stosowania samej aspiryny, powoduje istotną redukcję śmiertelności całkowitej, ryzyka wystąpienia zawałów serca i udarów mózgu, ale równocześnie wiąże się ze wzrostem ryzyka dużych powikłań krwotocznych [45,46,47,48,49,50,51]. Natomiast skojarzenie ASA z OAC (z utrzymaniem INR < 2) w porównaniu z samym ASA nie daje korzyści w zapobieganiu nowym incydentom niedokrwinnym, zwiększając jednocześnie liczbę powikłań krwotocznych [50,52,53].

Procesu aktywacji płytek nie należy postrzegać jedynie w aspekcie ostrego pęknięcia blaszki miażdżycowej. Jest to również ważny czynnik sprzyjający występowaniu kolejnych zdarzeń na podłożu aterotrombozy u chorych z procesem zapalnym w ścianie naczyń. Czas utrzymywania się wzmożonej aktywacji krzepnięcia oraz aktywacji płytek po ostrym zespole wieńcowym nie jest znany. Wiadomo jednak, że na przestrzeni miesięcy, a może nawet lat, powyższe procesy odgrywają istotną rolę w występowaniu ponownych incydentów niedokrwiniowych [54,55,56]. Tym samym leczenie przeciwplatek jest niezbędne w czasie ostrego incydentu oraz jako przewlekła terapia podtrzymująca [2]. Podwójna terapia przeciwplatekowa z zastosowaniem aspiryny i kłopidogrelu po PCI ma przewagę nad monoterapią kwasem acetylosalicylowym [57,58], monoterapią warfaryną, a także leczeniem skojarzonym ASA i warfaryną [18,57,59]. Dodanie kłopidogrelu do ASA u pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym znamiennie obniża ryzyko wystąpienia kolejnego zawału serca oraz śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych [58]. Podwójne leczenie przeciwplatekowe jest szczególnie ważne u pacjentów po wszczepieniu stentów uwalniających leki antyproliferacyjne, których zastosowanie wiąże się z większym ryzykiem wystąpienia późnej zakrzepicy w stencie, w

porównaniu z zastosowaniem stentów metalowych (ang.: bare metal stents - BMS) [3,60]. W wytycznych ESC oraz ACC/AHA/SCAI dotyczących przezskórnych interwencji wieńcowych [3,60] oraz stosowania antykoagulantów w chorobach serca [40] zaleca się u chorych wymagających równoczesnego leczenia kwasem acetylosalicylowym, kłopidogrelem oraz doustnym antykoagulantem ostrożność przy wszczepianiu stentów uwalniających leki antyproliferacyjne, a jako bardziej bezpieczne rekomenduje zastosowanie stentów metalowych.

Migotanie przedsionków

Migotanie przedsionków będące najczęstszym wskazaniem do przewlekłego leczenia przeciwzakrzepowego, występuje u 5 do 20% pacjentów z ostrymi zespołami wieńcowymi. U części pacjentów migotanie przedsionków jest obecne przed ACS. U pozostałych jest powikłaniem ostrej fazy ACS, znacznie obciążając rokowanie. Obydwie jednostki chorobowe współlistnieją z kilku powodów:

- 1/ zarówno migotanie przedsionków jak i choroba niedokrwienna serca są częstymi schorzeniami osób w wieku podeszłym;
- 2/ występujące w ACS zmiany metaboliczne, dysfunkcja lewej komory, odczyn zapalny osierdza, podwyższony poziom katecholamin czy stosowanie leków stymulujących receptory beta są czynnikami wywołującymi AF;
- 3/ zawał lub niedokrwienie przedsionka bezpośrednio zwiększa pobudliwość mięśniówki przedsionków predysponując do pojawienia się arytmii.

Badania przeprowadzone przed erą leczenia fibrynolitycznego [61,62,63,

64,65,66,67], jak i po wdrożeniu trombolityków [68,69] wykazały, że śmiertelność pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym i współistniejącym migotaniem przedsionków jest dwukrotnie wyższa [5,10,11,12]. W badaniach dotyczących tej grupy chorych leczonych inwazyjnie również dowiedziono, że migotanie przedsionków jest niezależnym czynnikiem zwiększającym śmiertelność w obserwacji jednorocznej. Jednocześnie udowodniono, że zabieg PCI zmniejsza częstość występowania AF w porównaniu z leczeniem trombolitycznym [10]. W badaniu GUSTO stwierdzono większe nasilenie miażdżycy tętnic wieńcowych oraz gorszą reperfuzję tętnicy odpowiedzialnej za zawał u pacjentów z AF. U chorych tych częściej występowała choroba trójnaczyniowa oraz obniżona frakcja wyrzutowa lewej komory. Większa była także częstość powikłań wewnątrzszpitalnych, takich jak powtórny zawał lub epizod niedokrwienia, niewydolność serca, wstrząs kardiogeny, groźne komorowe zaburzenia rytmu, zaburzenia przewodzenia przedsionkowo-komorowego, ostra niedomykalność mitralna, pęknięcie przegrody międzykomorowej czy zatorowość obwodowa. Pacjenci z utrwalonym migotaniem przedsionków byli także bardziej zagrożeni wystąpieniem incydentów naczyniowo-mózgowych w porównaniu do osób z rytmem zatokowym [11,68].

Aktualne zalecenia dotyczące stosowania doustnej terapii przeciwzakrzepowej

Żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa

Doustne leki przeciwzakrzepowe są podstawą leczenia i zapobiegania żyłnej chorobie zakrzepowo-zatorowej (zakrzepicy żył głębokich kończyn dolnych i zatorowości płucnej – ang.: venous thrombotic disease – VTD). Okres stosowania terapii przeciwzakrzepowej powinien wynosić minimum 3 miesiące w przypadku obecności odwracalnego lub przemijającego czynnika wyzwalającego stan prozakrzepowy, natomiast 6 miesięcy w przypadku epizodu zatorowości o nieznanej przyczynie (klasa zaleceń I, poziom dowodów A). U chorych z procesem nowotworowym wtórna profilaktyka przeciwzakrzepowa powinna być stosowana bezterminowo lub do czasu wyleczenia (klasa zaleceń I, poziom dowodów C). W przypadku nawrotu choroby lub trombofilii leczenie należy stosować bezterminowo (klasa zaleceń I, poziom dowodów A). W prewencji pierwotnej doustny antykoagulant może być rozważony u chorych ze szczególnie dużym ryzykiem zakrzepowym po operacjach ortopedycznych oraz po rozległych zabiegach ginekologicznych. Nie zaleca się stosowania samego leczenia przeciwpłytkowego jako metody profilaktyki, a tym bardziej jako metody leczenia żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej [23].

Migotanie przedsionków

Migotanie przedsionków wiąże się ze zwiększonym ryzykiem powikłań zakrzepowo- zatorowych, a wśród nich niedokrwiennego udaru mózgu. Leczenie przeciwzakrzepowe zmniejszające ryzyko wystąpienia zatorów obwodowych i

udarów mózgu wskazane jest u większości pacjentów z AF. Wg zaleceń ESC/ACC/AHA bezwzględne wskazania do terapii przeciwzakrzepowej za pomocą doustnego antykoagulantu występują u osób z AF obciążonych jednym dużym lub co najmniej dwoma umiarkowanymi czynnikami ryzyka zakrzepowo-zatorowego (klasa zaleceń I, poziom dowodów A). Do dużych czynników ryzyka zakrzepowo-zatorowego zaliczono przebyty udar mózgu, przemijające niedokrwienie mózgu (TIA) lub zator mózgu, zwężenie ujścia mitralnego oraz protezę zastawkową serca. Wśród czynników umiarkowanych wyróżniono wiek > 75 rż, nadciśnienie tętnicze, niewydolność serca, frakcję wyrzutową lewej komory $< 35\%$ i cukrzycę [14]. Leczenie przeciwpłytkowe przy pomocy ASA dopuszcza się w przypadku braku lub obecności jednego umiarkowanego czynnika ryzyka (klasa zaleceń I, poziom dowodów A).

Obok powyższych zaleceń, podczas podejmowania decyzji o zastosowaniu przewlekłej antykoagulacji u pacjentów z migotaniem przedsionków można posłużyć się skalą CHADS2. Za występowanie jednego z następujących czynników ryzyka: niewydolność krążenia, nadciśnienie tętnicze, wiek > 75 lat, cukrzycę przyznaje się 1 punkt, a 2 punkty za przebyty udar mózgu. Zakwalifikowanie pacjenta do grupy wysokiego (4-6 punktów) lub umiarkowanego ryzyka (2-3 punkty) zobowiązuje do zastosowania doustnego antykoagulantu.

Sztuczne zastawki i wady zastawkowe

U chorych z mechanicznymi zastawkami serca obowiązuje zapobieganie powikłaniom zakrzepowo-zatorowym stosując doustne antykoagulanty do końca życia (klasa zaleceń I, poziom dowodów C). Intensywność tego leczenia uzależniona

jest od rodzaju zastawki, jej pozycji w sercu oraz współistniejących czynników ryzyka wystąpienia powikłań zakrzepowych. W przypadku współistnienia dodatkowych czynników ryzyka zakrzepowo-zatorowego tj. AF, zawał serca, powiększenie lewego przedsionka, niska frakcja wyrzutowa lub wystąpienie epizodu zatorowego mimo terapeutycznego INR, wytyczne zalecają dołączenie aspiryny w dawce 75-100 mg [19,20].

Leczenie doustnym antykoagulantem powinno być prowadzone również przez pierwsze 3 miesiące po wszczępieniu biologicznej protezy, z następową kontynuacją leczenia podawaniem ASA do końca życia. U pacjentów z epizodem zatorowości obwodowej w wywiadzie wytyczne zalecają stosowanie OAC przez 3-12 miesięcy [19,20].

Według ekspertów ESC oraz AHA u chorych ze zwężeniem zastawki mitralnej oraz rytmem zatokowym wskazania do stosowania OAC obejmują: przebyty epizod zatorowości tętniczej, obecność skrzepliny w lewym przedsionku w badaniu echokardiograficznym (klasa zaleceń I, poziom dowodów C wg zaleceń ESC), obecność krwi echogenicznej lub powiększenie lewego przedsionka (wymiar > 5-5,5 cm) (klasa zaleceń IIa, poziom dowodów C wg zaleceń ESC). W przypadku niedomykalności zastawki mitralnej z towarzyszącym rytmem zatokowym powyższe wytyczne zalecają stosowanie OAC po przebyłym epizodzie zatorowości tętniczej, po stwierdzeniu w badaniu echokardiograficznym skrzepliny w lewym przedsionku oraz w pierwszych 3 miesiącach po zabiegu naprawczym zastawki mitralnej (brak klasy zaleceń). Nie zaleca się leczenia przeciwplatekowego jako alternatywy w leczeniu przeciwwzakrzepowym w wadach zastawki mitralnej [21,22].

Stosowanie OAC rekomenduje się obecnie w pierwotnym nadciśnieniu płucnym (klasa zaleceń IIa, poziom dowodów C) i dopuszcza do leczenia we wtórnych postaciach nadciśnienia płucnego (klasa zaleceń IIb, poziom dowodów C) [24].

Wytyczne AHA/ASA zalecają stosowanie doustnej terapii przeciwkrzepliwej w przypadku rozwarstwienia tętnic mózgowych przez 3-6 miesięcy alternatywnie do leczenia przeciwplatekowego (klasa zaleceń IIa, poziom dowodów B) oraz przez 3-6 miesięcy w zakrzepicy żył wewnątrzczaszkowych (klasa zaleceń IIa, poziom dowodów B) [70].

Aktualne zalecenia dotyczące stosowania doustnej terapii przeciwzakrzepowej zebrano w tabeli II.

Tabela II. Aktualne zalecenia dotyczące stosowania doustnej terapii przeciwzakrzepowej w chorobach układu sercowo-naczyniowego.

Schorzenie	Wskazanie do terapii	Zalecany czas	Klasa	Wytyczne
------------	----------------------	---------------	-------	----------

	przeciwwzakrzepowej	stosowania terapii	zaleceń i poziom dowodów	
Żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa	obecność odwracalnego lub przemijającego czynnika wywołującego stan prozakrzepowy lub pierwszy epizod choroby samoistnej	3 miesiące	I-A	Polskie wytyczne profilaktyki i leczenia żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej. Aktualizacja 2009 [23]
	epizod zatorowości o nieznanej przyczynie	6 miesięcy	I-A	
	proces nowotworowy	bezterminowo lub do czasu wyleczenia	I-C	
	nawrót choroby lub trombofilia	bezterminowo	I-A	
Migotanie przedsionków	obecność jednego dużego (przebyty udar mózgu, TIA, zator mózgu, zwężenie ujścia mitralnego, proteza zastawkowa) lub co najmniej dwóch umiarkowanych (wiek > 75rż, nadciśnienie tętnicze, niewydolność serca, EF < 35%, cukrzyca) czynników ryzyka zakrzepowo-zatorowego	bezterminowo	I-A	Wytyczne ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the management of patients with atrial fibrillation [14]
Mechaniczna zastawka serca	wszyscy chorzy	bezterminowo	I-C	Antithrombotic therapy in valvular heart disease—native and prosthetic: the seventh ACCP conference on
Biologiczna zastawka serca	wszyscy chorzy	3 miesiące	I-C	

	epizod zatorowości obwodowej w wywiadzie	3-12 miesięcy	I-C	antithrombotic and thrombolytic therapy (2004) [19] Recommendations for the management of patients after heart valve surgery (2005) [20]
Zwężenie zastawki mitralnej	przebyty epizod zatorowości tętniczej, stwierdzenie w badaniu echokardiograficznym skrzepliny w lewym przedsionku	bezterminowo	I-C	ACC/AHA 2006 Guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines [21] Guidelines on the management of valvular heart disease: the Task Force on the management of valvular heart disease of the European Society of Cardiology (2007) [22]
	stwierdzenie obecności krwi echogenicznej lub powiększenie lewego przedsionka (wymiar > 5-5,5 cm)	bezterminowo	IIa-C	
Niedomykalność zastawki mitralnej	przebyty epizod zatorowości tętniczej, stwierdzenie w badaniu echokardiograficznym skrzepliny w lewym przedsionku	bezterminowo	brak	
	po zabiegu naprawczym zastawki mitralnej	3 miesiące	brak	
Pierwotne nadciśnienie płucne	wszyscy chorzy	bezterminowo	IIa-C	Guidelines on diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension (2004) [24]
Wtórne nadciśnienie płucne			IIb-C	
Rozwarstwienie tętnic	wszyscy chorzy	3-6 miesięcy alternatywnie	IIa-B	Guidelines for prevention of

domózgowych, zakrzepica żył wewnątrz-czaszkowych		do leczenia przeciwplatekowego		stroke in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/ American Stroke Association Council on Stroke, co-sponsored by the Council on Cardiovascular Radiology and Intervention (2006) [70]
--	--	--------------------------------	--	---

Aktualne zalecenia dotyczące stosowania podwójnej terapii przeciwplatekowej

U chorych ze stabilną chorobą wieńcową w przypadku implantacji stentów metalowych do tętnicy wieńcowej, podwójna terapia przeciwplatekowa zalecana jest przez okres minimum miesiąca, a po implantacji stentu uwalniającego lek co najmniej przez 12 miesięcy (klasa zaleceń I, poziom dowodów B) [60].

U chorych z ostrym zespołem wieńcowym bez uniesienia odcinka ST, leczonych zarówno zachowawczo jak i interwencyjnie, zalecane jest stosowanie podwójnej terapii przeciwplatekowej złożonej z kwasu acetylosalicylowego i kłopidogrelu przez okres 12 miesięcy (klasa zaleceń I, poziom dowodów B) [2]. Skuteczność takiego leczenia jest większa niż stosowanie samego ASA oraz ASA w połączeniu z doustnym lekiem przeciwzakrzepowym [17,18,57,71,72,73,74]. W

obowiązujących w 2008r. wytycznych dotyczących postępowania u chorych z zawałem serca z uniesieniem odcinka ST eksperci ACC/AHA zalecali dodanie do aspiryny kłopidogrelu niezależnie od zastosowania terapii fibrynolitycznej (klasa zaleceń I, poziom dowodów A) i kontynuowanie takiej terapii co najmniej 14 dni (klasa zaleceń I, poziom dowodów B). Nową rekomendacją było też uznanie za rozsądne stosowanie takiej terapii długotrwale (tj. przez 12 miesięcy) (klasa zaleceń IIa, poziom dowodów C) w tej grupie chorych [75]. W 2009r. ukazały się zaś nowe wytyczne ACC/AHA, rekomendujące już obowiązkowe stosowanie DT przez co najmniej rok u pacjentów poddawanych PCI po STEMI (klasa zaleceń I, poziom dowodów B), z rozważeniem wydłużenia terapii do 15 miesięcy po wszczepieniu DES (klasa zaleceń IIb, poziom dowodów C). W przypadku pierwotnej PCI w przebiegu STEMI alternatywą dla kłopidogrelu może być prasugrel (klasa zaleceń I, poziom dowodów B) [1]. W wytycznych ESC odnośnie postępowania w zawałe mięśnia serca z uniesieniem odcinka ST rekomendowane jest zastosowanie podwójnej terapii przeciwplatekowej przez 12 miesięcy, niezależnie od sposobu leczenia w ostrej fazie, a w przypadku PCI - niezależnie od wszczepienia stentów (klasa zaleceń IIa, poziom dowodów C) [76].

Aktualne zalecenia dotyczące stosowania doustnej terapii przeciwplatekowej zebrano w tabeli III.

Tabela III. Aktualne zalecenia dotyczące stosowania podwójnej terapii przeciwplatekowej.

Wskazanie do podwójnej terapii przeciwplatekowej	Zalecany czas terapii	Klasa zaleceń i poziom	Wytyczne
--	-----------------------	------------------------	----------

		dowodów	
NSTE-ACS niezależnie od metody leczenia	12 miesięcy	I-A	ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes 2007 [2]
STEMI leczony PCI z wszczepieniem stentu DES	12 miesięcy	I-B	2007 Focused Update of the ACC/AHA 2004 Guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction [75]
STEMI leczony PCI z wszczepieniem stentu BMS	minimum 1 miesiąc, optymalnie 12 miesięcy	I-B	
STEMI leczony PCI bez wszczepienia stentu lub farmakologicznie	co najmniej 14 dni	I-B	
STEMI leczony fibrynolitycznie lub nieleczony reperfuzją	przewlekłe (np. przez 12 miesięcy)	IIa-C	
STEMI leczony PCI	co najmniej 12 miesięcy	IB	2009 Focused Updates: ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction (Updating the 2004 Guideline and 2007 Focused Update); and ACC/AHA/SCAI Guidelines on percutaneous coronary intervention (Updating the 2005 Guideline and 2007 Focused Update): A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines [1]
STEMI leczony PCI z wszczepieniem stentu DES	15 miesięcy	IIb-C	
STEMI niezależnie od metody leczenia	12 miesięcy	IIa-C	Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation. The Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology 2008 [76]

Implantacja stentów niepowlekanych w stabilnej dusznicy bolesnej	minimum 1 miesiąc, optymalnie 12 miesięcy	I-B	2007 Focused Update of the ACC/AHA/SCAI 2005 guideline update for percutaneous coronary intervention: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice guidelines [60]
Implantacja stentów powlekanych w stabilnej dusznicy bolesnej	co najmniej 12 miesięcy	I-B	

Aktualne zalecenia dotyczące stosowania doustnej terapii przeciwzakrzepowej wraz z podwójną terapią przeciwplatekową

Najnowsze zalecenia ESC/AHA/ACC z roku 2007 dotyczące diagnostyki i leczenia ostrych zespołów wieńcowych bez uniesienia odcinka ST sugerują, aby u chorych leczonych doustnym antykoagulantem wstrzymać się z leczeniem przeciwzakrzepowym [heparyna niefrakcjonowana (ang.: unfractionated heparin - UFH), heparyna drobnocząsteczkowa (ang.: low molecular weight heparin - LMWH), fondaparynuks lub biwalirudyna] w ostrej fazie niedokrwienia do uzyskania $INR < 2$. W przewlekłym leczeniu zalecane jest utrzymanie możliwie najniższych wartości terapeutycznych INR , jak najkrótsze jednoczesne stosowanie kłopidogrelu i doustnego antykoagulantu oraz ścisła kontrola INR (klasa zaleceń II, poziom dowodów C). Określając intensywność leczenia należy u każdego pacjenta uwzględnić indywidualnie podstawowe czynniki ryzyka krwawienia i powikłań zakrzepowo-zatorowych [2].

Uaktualnione w 2007 roku wytyczne ACC/AHA dotyczące postępowania u

chorych z zawałem serca z uniesieniem odcinka ST rekomendują, aby w grupie chorych wymagających równoczesnego leczenia kłopidogrelem, aspiryną i warfaryną stosować powyższe połączenie z utrzymaniem wskaźnika INR pomiędzy 2,0 a 2,5, aspirynę w dawce 75-81 mg oraz kłopidogrel w dawce 75 mg (klasa zaleceń I, poziom dowodów C) [75].

Z kolei zalecenia ESC dotyczące STEMI wskazują na potrzebę zastosowania kombinacji ASA i OAC u pacjentów z wysokim ryzykiem zakrzepowo-zatorowym (klasa zaleceń IIa, poziom dowodów B), a potrójnej terapii w razie wszczepienia stentu u pacjentów ze współistniejącym AF (klasa zaleceń IIb, poziom dowodów C) [76].

Aktualne wytyczne ACC/AHA/ESC 2006 postępowania w migotaniu przedsionków zalecają, by u pacjentów po ACS w leczeniu podtrzymującym ograniczyć się do kłopidogrelu w dawce 75 mg/d łącznie z warfaryną (INR 2-3) przez 9-12 miesięcy, po których, o ile nie wystąpił kolejny epizod wieńcowy, można ograniczyć się do monoterapii warfaryną (brak klasy i poziomu dowodów) [14].

Najnowsze wytyczne American College of Chest Physicians opublikowane w 2008 roku dotyczące leczenia przeciwkrzepliwego sugerują zastosowanie u pacjentów po zawale mięśnia serca, z wysokim ryzykiem wystąpienia incydentu zakrzepowo-zatorowego (tj. z AF, przebyłym w przeszłości epizodem VTD), terapię kwasem acetylosalicylowym w połączeniu z doustnym antykoagulantem (z utrzymaniem poziomu INR między 2-3) przez co najmniej 3 miesiące po zawale [77]. Natomiast u chorych po stentowaniu naczyń wieńcowych eksperci ACCP rekomendują zastosowanie potrójnej terapii (ASA + OAC + pochodna tienopirydyny), podkreślając konieczność częstej kontroli INR z utrzymaniem

wskaźnika na możliwie najniższym, terapeutycznym poziomie, zastosowanie ASA w minimalnej efektywnej dawce oraz rozważenie zastosowania inhibitora pompy protonowej przy zwiększonym ryzyku krwawienia z górnego odcinka przewodu pokarmowego. Dalszych badań wymaga natomiast koncepcja ewentualnej suplementacji witaminy K celem osiągnięcia większej stabilizacji wskaźnika INR. Przy wyborze stentu u chorych z jednoczesnymi wskazaniami do przewlekłej terapii OAC, autorzy zaleceń opowiadają się za wyborem stentów metalowych, co pozwala skrócić czas potrójnej terapii do 4 tygodni, z następową kontynuacją leczenia przy użyciu ASA i OAC [77].

W zaleceniach ESC dotyczących postępowania u chorych po operacji zastawek serca jako wskazania względne do równoczesnego stosowania leków przeciwkrzepliwych i przeciwplatekcyjnych wymienia się:

- 1/ współistnienie choroby tętnic,
- 2/ stan po wszczepieniu stentu do tętnicy wieńcowej,
- 3/ nawrotową zatorowość, jednak dopiero po przeprowadzeniu pełnej diagnostyki, skorygowaniu zidentyfikowanych czynników ryzyka i optymalizacji leczenia przeciwzakrzepowego, gdy podjęte środki zaradcze nie zdołały zapobiec kolejnym incydentom,
- 4/ u chorych z protezami kulkowymi należy przede wszystkim rozważyć zastosowanie dipirydamolu, a nie kwasu acetylosalicylowego.

W powyższych wytycznych jako przeciwwskazania względne do jednoczesnego stosowania leków przeciwkrzepliwych i przeciwplatekcyjnych wymienione są:

-
- 1/ krwawienie z przewodu pokarmowego w wywiadzie, szczególnie w przebiegu choroby wrzodowej lub angiodysplazji,
 - 2/ nieprawidłowa reakcja na kwas acetylosalicylowy z nadmiernym wydłużeniem czasu krwawienia,
 - 3/ niezadowalająco kontrolowane nadciśnienie tętnicze ze względu na ryzyko krwotoku wewnątrzczaszkowego oraz brak efektu działania kwasu acetylosalicylowego w zapobieganiu udarom u chorych z nadciśnieniem,
 - 4/ podeszły wiek, zwłaszcza kobiety > 75rż,
 - 5/ stosowanie wielu leków jednocześnie, częste kuracje antybiotykami oraz bardzo duże wahania INR pomimo podejmowania wszelkich wysiłków, by temu zapobiec [20].

Aktualne zalecenia dotyczące stosowania podwójnej terapii przeciwplatek w skojarzeniu z doustnym antykoagulantem zebrano w tabeli IV.

Tabela IV. Zalecenia dotyczące łączenia doustnego antykoagulantu z podwójną terapią przeciwplatekową.

Schorzenie	Zalecenia postępowania	Klasa zaleceń, poziom dowodów	Wytyczne
NSTE-ACS	1. Wstrzymanie leczenia przeciwzakrzepowego u chorych leczonych OAC w ostrej fazie niedokrwienia do uzyskania INR < 2 2. W przewlekłym leczeniu utrzymanie możliwie najniższych wartości terapeutycznych INR, jak najkrótsze jednoczesne stosowanie kłopidogrelu i OAC oraz ścisła kontrola INR	brak II-C	Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes 2007 [2]
STEMI	U chorych wymagających potrójnej terapii utrzymanie wskaźnika INR pomiędzy 2,0 a 2,5, ASA w dawce 75-81 mg oraz kłopidogrel w dawce 75 mg	I-C	2007 Focused Update of the ACC/AHA 2004 Guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction [75]
	1. U chorych z wysokim ryzykiem zakrzepowo-zatorowym zastosowanie kombinacji ASA i OAC 2. U chorych po wszczepieniu stentu z AF zastosowanie potrójnej terapii, w razie wysokiego ryzyka krwawienia - OAC z kłopidogrelem stosowanym krótkoterminowo	IIa-B IIb-C	Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation. The Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology 2008 [76]
	3. U pacjentów wymagających OAC unikanie implantacji stentów DES	brak	
AF	U pacjentów po ACS w leczeniu podtrzymującym stosowanie kłopidogrelu w dawce 75 mg/d łącznie z OAC (INR 2-3) przez 9-12 miesięcy, po których, o ile nie wystąpił kolejny epizod wieńcowy, można ograniczyć się do monoterapii OAC	brak	ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the management of patients with atrial fibrillation [14]
Wysokie ryzyko incydentów zakrzepowo-zatorowych	1. Zastosowanie u pacjentów po MI, z wysokim ryzykiem wystąpienia incydentu zakrzepowo-zatorowego (tj. z AF, przebyłym epizodem VTD), terapii skojarzonej ASA z OAC (z utrzymaniem poziomu INR	brak	Antithrombotic and thrombolytic therapy. The primary and secondary prevention of coronary artery disease: American

	między 2-3) przez co najmniej 3 miesiące po MI 2. U chorych po stentowaniu naczyń wieńcowych zastosowanie potrójnej terapii z koniecznością częstej kontroli INR z utrzymaniem wskaźnika na możliwie najniższym, terapeutycznym poziomie, zastosowanie ASA w minimalnej efektywnej dawce oraz rozważenie zastosowania PPI przy zwiększonym ryzyku krwawienia z górnego odcinka przewodu pokarmowego	brak	College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition 2008) [77]
Wady zastawkowe	Wskazania względne do terapii potrójnej u chorych po operacji zastawek serca: 1/ współistnienie choroby tętnic, 2/ stan po wszczepieniu stentu do tętnicy wieńcowej, 3/nawrotowa zatorowość, jednak dopiero po przeprowadzeniu pełnej diagnostyki, skorygowaniu zidentyfikowanych czynników ryzyka i optymalizacji leczenia przeciwzakrzepowego, gdy podjęte środki zaradcze nie zdołały zapobiec kolejnym incydentom, 4/ u chorych z protezami kulkowymi przede wszystkim rozważyć zastosowanie dipirydamolu, a nie kwasu acetylosalicylowego	brak	Recommendations for the management of patients after heart valve surgery (2005) [20]

Ocena ryzyka zakrzepowo-zatorowego oraz ryzyka krwawienia

Z uwagi na brak jednoznacznych zaleceń dotyczących postępowania w ostrych zespołach wieńcowych u chorych ze wskazaniami do przewlekłej antykoagulacji, decyzja co do dalszego leczenia oparta jest na kompromisie pomiędzy ryzykiem wystąpienia zdarzeń krwotocznych i incydentów zakrzepowo-zatorowych. Najlepiej w tym celu posługiwać się prostymi skalami, które w szybki sposób pozwalają w przybliżeniu oszacować to ryzyko.

Największą popularność do oceny ryzyka zakrzepowo-zatorowego w migotaniu przedsionków zyskała skala CHADS2. Uwzględnia się w niej następujące czynniki ryzyka: niewydolność krążenia, nadciśnienie tętnicze, wiek >75 lat, cukrzycę i przebyty udar mózgu przyznając za każdy czynnik 1 punkt (z wyjątkiem udaru, za który przyznaje się 2 punkty). Na tej podstawie kwalifikuje się pacjenta do jednej z trzech grup: w przypadku 0 lub 1 punktu – do grupy niskiego ryzyka, 2-3 punkty – do grupy umiarkowanego ryzyka, 4-6 punktów – do grupy wysokiego ryzyka wystąpienia powikłań zakrzepowo-zatorowych.

Pozostałe jednostki chorobowe wymagające stosowania antykoagulacji sytuują pacjenta w grupie wysokiego ryzyka. U pacjentów po wszczepieniu sztucznej zastawki roczne ryzyko wystąpienia incydentów zakrzepowo-zatorowych szacowane jest na 10 do 91%, w zależności od typu, lokalizacji i liczby protez [78]. Pacjenci po przebytym epizodzie żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej mają roczne ryzyko wystąpienia incydentów zakrzepowo-zatorowych szacowane na poziomie 6 - 9% [79]. Przy obecności skrzepliny w lewej komorze ryzyko wystąpienia incydentów zakrzepowo-zatorowych wynosi 6 - 12 %.

Do oceny ryzyka wystąpienia zdarzeń krwotocznych służy między innymi skala opublikowana przez Landefeld i wsp, w której przyznaje się po 1 punkcie za: wiek >65 lat, udar w wywiadzie, przebyte krwawienie z przewodu pokarmowego oraz dodatkowo jeden punkt, jeśli występuje którykolwiek z następujących stanów: anemia (hematokryt <30%), niewydolność nerek (stężenie kreatyniny >1,5 mg/l) lub cukrzyca [80]. Wynik 0 punktów wskazuje na niskie ryzyko, 1-2 punkty – ryzyko umiarkowane, a 3-4 punkty – ryzyko wysokie.

Ostateczna decyzja odnośnie odpowiedniego dla danego pacjenta modelu

terapii dotyczy oceny ryzyka restenozy, co determinuje użycie DES lub BMS (brane są wówczas pod uwagę dane kliniczne i angiograficzne dotyczące określonej zmiany) [81].

Dotychczasowe dane dotyczące potrójnej terapii

Z uwagi na zwiększającą się liczbę pacjentów mających wskazania do potrójnej terapii, w ostatnich latach ukazało się kilkanaście badań dotyczących tej grupy chorych. Choć w większości z nich podtrzymano koncepcję utrzymania przewlekłego leczenia doustnym antykoagulantem u pacjentów ze zwiększonym ryzykiem zakrzepowo-zatorowym z jednoczesnym leczeniem podwójną terapią przeciwplatekową (po ostrym zespole wieńcowym czy PCI), to jednak odsetek chorych otrzymujących w rzeczywistości pełne leczenie waha się w szerokich granicach (między 17,1% a 86,4%) [9,31,33,34,82]. Najwięcej wątpliwości związanych z wdrożeniem potrójnej terapii dotyczy obawy przed wystąpieniem powikłań krwotocznych [82]. W dotychczas przeprowadzonych analizach epizody krwotoczne występowały z częstością od 3,0 do 21,6% [25,26,27,28,29,30,31,32,33,34,35,36,37].

W większości opublikowanych do tej pory badań i analiz podkreśla się poprawę rokowania w populacji chorych stosujących potrójną terapię w porównaniu do pacjentów bez pełnego leczenia, stosujących inne warianty skojarzenia leków. Stenestrand oraz Karjalainen i wsp. w swoich pracach udowodnili, iż wdrożenie do leczenia OAC u pacjentów po zawale serca ze wskazaniami do przewlekłej antykoagulacji powodowało znaczącą redukcję rocznej śmiertelności, spowodowanej głównie przez udar mózgu [9,31]. W badaniu przeprowadzonym przez Ruiz-Nodar i

wsp. u pacjentów otrzymujących potrójną terapię udokumentowano zmniejszenie całkowitej śmiertelności oraz istotną statystycznie poprawę rokowania w postaci zmniejszenia częstości zawałów serca i rewaskularyzacji naczyniowej [33]. W 12-miesięcznej obserwacji pacjentów po PCI ze wskazaniami do przewlekłej antykoaguloterapii zakrzepica w stencie (u 15,2%) lub zawał serca (u 18,2%) występowały głównie u pacjentów nieotrzymujących kłopidogrelu, natomiast w grupie nieprzyjmującej warfaryny znacznie zwiększone było ryzyko udaru mózgu. [31]. Powyższe dane pozostają w zgodzie z wynikami badania ACTIVE, w którym odstawienie OAC wiązało się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia udaru mózgu, a tym samym nie może być zalecane [15].

Podsumowanie

Leczenie pacjentów wymagających jednoczesnego stosowania podwójnej terapii przeciwplatekowej oraz przewlekłego leczenia przeciwzakrzepowego wiąże się z licznymi problemami.

Po pierwsze brakuje ujednoliconych wytycznych dotyczących tej specyficznej grupy chorych, co może skutkować dużą różnorodnością i dowolnością w wyborze terapii. Ponadto zalecenia towarzystw kardiologicznych dotyczące potrójnej terapii oparte są na opiniach ekspertów, a nie na dużych randomizowanych badaniach. Rozwiązanie tego problemu być może przyniosą wyniki dwóch dużych toczących się obecnie badań. Do pierwszego z nich (AFCAS) zakwalifikowanych będzie 1000 pacjentów z migotaniem przedsionków, u których wykonano zabieg przezskórnej angioplastyki tętnic wieńcowych z wszczepieniem stentu. Celem badania jest określenie skuteczności i bezpieczeństwa zastosowania różnych modeli

terapii przeciwzakrzepowej okołozabiegowo i po leczeniu interwencyjnym, jak również bezpieczeństwa stosowania różnych rodzajów stentów u pacjentów wymagających potrójnej terapii [83]. W drugim z obecnie toczących się badań (WOEST) analizuje się, czy terapia skojarzona kłopidogrelem i doustnym antykoagulantem przyczynia się do zmniejszenia ilości krwawień (w obserwacji 30-dniowej i rocznej) w porównaniu z potrójną terapią u pacjentów po stentowaniu tętnic wieńcowych ze wskazaniami do przewlekłej antykoagulacji. W badaniu tym oceniana będzie również częstość występowania poważnych zdarzeń sercowych tj. zawał serca, zakrzepica w stencie, udar mózgu w obydwu grupach [84].

Następnym problemem pojawiającym się podczas podejmowania decyzji o zastosowaniu potrójnej terapii jest konieczność stałej kontroli leczenia przeciwzakrzepowego poprzez regularne oznaczanie wskaźnika INR. Wymaga ona dużej dyscypliny zarówno ze strony lekarza jak i pacjenta oraz ścisłej współpracy obu stron. Jest to niezmiernie ważne dla uzyskania optymalnego efektu terapeutycznego oraz zapobiegania powikłaniom krwotocznym, których ryzyko znamienne wzrasta w populacji pacjentów przyjmujących równocześnie leczenie przeciwplatekcyjne i przeciwzakrzepowe [25,26,27,29,85].

Nieznana dokładnie jest też skala problemu. Dotychczas nie publikowano danych dotyczących częstości wskazań do potrójnej terapii u chorych z ACS w Polsce. Zastosowanie podwójnej terapii przeciwplatekcyjnej u pacjentów po ACS z jednoczesnymi wskazaniami do terapii przeciwzakrzepowej wydaje się jednak być uzasadnione, chociaż stanowiska towarzystw naukowych nie są w tej kwestii jednoznaczne .

Wstęp

Cele pracy

1. Określenie liczby pacjentów wymagających doustnego leczenia przeciwzakrzepowego wśród osób hospitalizowanych z rozpoznaniem ostrego zespołu wieńcowego w krakowskich Klinikach i Oddziałach Kardiologii w 2008 roku.
2. Ocena częstości stosowania skojarzonego leczenia kwasem acetylosalicylowym, kłopidogrelem oraz doustnym lekiem przeciwzakrzepowym u pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym.
3. Analiza przyczyn niezastosowania takiego leczenia u pacjentów ze wskazaniami.
4. Ocena częstości występowania czynników ryzyka sercowo-naczyniowego, czynników prognostycznych wystąpienia krwawień oraz powikłań wewnątrzszpitalnych u pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym wymagających stosowania skojarzonego leczenia kwasem acetylosalicylowym, kłopidogrelem oraz doustnym antykoagulantem.

Material i metodyka

Kwalifikacja pacjentów do badania

Badanie miało charakter retrospektywny. Przeprowadzono je w oparciu o bazę danych pacjentów hospitalizowanych w Klinikach Kardiologii Instytutu Kardiologii CMUJ leczących chorych z ostrymi zespołami wieńcowymi (Oddziale Klinicznym I Kliniki Kardiologii i Nadciśnienia Tętniczego – kierownik prof. dr hab. med. Kalina Kawecka-Jaszcz, Oddziale Klinicznym II Kliniki Kardiologii – kierownik prof. dr hab. med. Jacek S. Dubiel, Oddziale Klinicznym Kliniki Chorób Serca i Naczyń – kierownik prof. dr hab. med. Wiesława Tracz, prof. dr hab. med. Piotr Podolec, Oddziale Klinicznym Choroby Wieńcowej – kierownik prof. dr hab. med. Wiesława Piwowarska, dr hab. med. Jadwiga Nessler), Zakładzie Hemodynamiki (Centrum Interwencyjnego Leczenia Chorób Serca i Naczyń z Pododdziałem Kardiologii Interwencyjnej – kierownik prof. dr hab. med. Krzysztof Żmudka, Samodzielnej Pracowni Hemodynamiki i Angiografii nr 2 - kierownik dr hab. med. Dariusz Dudek) i Oddziałach Kardiologii (Specjalistycznego Szpitala im. J. Dietla – ordynator dr med. Ewa Mirek-Bryniarska, Wojewódzkiego Szpitala Specjalistycznego im. L. Rydygiera – ordynator dr med. Leszek Badacz, Specjalistycznego Szpitala Miejskiego im. G. Narutowicza – ordynator dr med. Janusz Grodecki). Uzyskano zgody dyrektorów szpitali na wgląd do dokumentacji medycznej oraz zgodę Komisji Bioetycznej nr KBET/128/B/2009 na przeprowadzenie badań.

Analizowano dokumentację medyczną pacjentów z rozpoznaniem ostrego zespołu wieńcowego (zawał z uniesieniem i bez uniesienia odcinka ST, niestabilna dusznicza bolesna) celem identyfikacji pacjentów z jednoczesnymi wskazaniami do przewlekłej terapii doustnym antykoagulantem. Dane dotyczyły roku 2008, gdyż wytyczne ESC dotyczące NSTEMI-ACS [2] rekomendujące stosowanie podwójnej terapii przeciwplatekowej przez okres 12 miesięcy po incydencie wieńcowym oraz wytyczne AHA/ACC dotyczące STEMI [75], w których za optymalne uznano także długotrwałe leczenie skojarzone kwasem acetylosalicylowym i pochodną tienopiryny ukazały się w odpowiednio w 2007 r. Wskazanie to zostało umocnione przez standardy ESC dotyczące postępowania w STEMI w 2008 r. oraz standardy ACC/AHA dotyczące postępowania w STEMI w 2009 r., które rekomendują obligatoryjne stosowanie podwójnej terapii przeciwplatekowej przez 12 miesięcy po zawale, niezależnie od rodzaju leczenia [1,76].

Za wskazania do przewlekłej antykoagulacji przyjęto rozpoznanie jednej z następujących jednostek chorobowych: migotanie przedsionków [14], przebyta zakrzepica żył głębokich lub zatorowość płucna [23], wszczepiona sztuczna zastawka [19,20], niedomykalność lub zwężenie zastawki mitralnej [21,22] oraz pierwotne nadciśnienie płucne [24].

W migotaniu przedsionków za bezwzględne wskazania do terapii przeciwzakrzepowej doustnym antykoagulantem przyjęto obciążenie jednym dużym (przebyty udar mózgu, przemijające niedokrwienie mózgu lub zator mózgu, zwężenie ujścia mitralnego oraz proteza zastawkowa serca) lub co najmniej dwoma umiarkowanymi (wiek > 75 rż, nadciśnienie tętnicze, niewydolność serca, frakcja wyrzutowa lewej komory < 35% i cukrzyca) czynnikami ryzyka zakrzepowo-

zatorowego. Powyższe kryteria oparto na aktualnych wytycznych dotyczących AF opublikowanych przez ESC/AHA/ACC w 2006 r [14].

Wśród pacjentów z żylną chorobą zakrzepowo-zatorową za bezwzględne wskazania do stosowania terapii przeciwzakrzepowej uznano przebycie co najmniej 2 epizodów choroby lub 1 epizod w obecności przeciwciał antyfosfolipidowych, choroby nowotworowej lub ≥ 2 wrodzonych defektów powodujących trombofilie tj. niedobór antytrombiny, białka C lub S, czynnik V Leiden, mutacja G20210A genu protrombiny, hiperhomocysteinemia, aktywność czynnika VIII $> 150\%$ (wg wytycznych profilaktyki i leczenia opublikowanych przez Zawilską i wsp. obowiązujących w 2008 r) [23].

Zgodnie z zaleceniami ekspertów ESC oraz AHA u chorych ze zwężeniem zastawki mitralnej oraz rytmem zatokowym za wskazania do stosowania OAC przyjęto przebyty wcześniej epizod zatorowości tętniczej, stwierdzenie w badaniu echokardiograficznym skrzepliny w lewym przedsionku, stwierdzenie obecności krwi echogennej lub powiększenie lewego przedsionka (wymiar $> 5-5,5$ cm). W przypadku niedomykalności zastawki mitralnej z towarzyszącym rytmem zatokowym za takie wskazanie uznano przebyty epizod zatorowości tętniczej, stwierdzenie w badaniu echokardiograficznym skrzepliny w lewym przedsionku oraz pierwsze 3 miesiące po zabiegu naprawczym zastawki mitralnej [21,22].

Podział na podgrupy

W wymienionych wcześniej jednostkach w 2008 roku było hospitalizowanych 2279 pacjentów z powodu ostrego zespołu wieńcowego. Spośród nich 365 miało bezwzględne wskazania do doustnej antykoagulacji. Pacjentów tych podzielono na następujące podgrupy:

Podgrupa 1: pacjenci z zaleceniem równoczesnego stosowania ASA, pochodnej tienopirydyny oraz doustnego antykoagulantu (acenokumarolu lub warfaryny)

Podgrupa 2: pacjenci z zaleceniem równoczesnego stosowania ASA, pochodnej tienopirydyny oraz heparyny drobnocząsteczkowej

Podgrupa 3: pacjenci otrzymujący inne kombinacje leków przeciwplatek i/lub przeciwzakrzepowych

Analizowane parametry i definicje

Oceniano:

1. Charakterystykę kliniczną:

- częstość występowania czynników ryzyka sercowo-naczyniowego:
 - zaburzenia lipidowe (rozpoznane przed przyjęciem lub w trakcie pobytu) i definiowane jako stężenie cholesterolu całkowitego $\geq 5,0$ mmol/l, stężenie cholesterolu LDL $\geq 3,0$ mmol/l lub stężenie triglicerydów $\geq 1,7$ mmol/l [86],

- nadciśnienie tętnicze (rozpoznane przed przyjęciem lub w trakcie pobytu),
- palenie tytoniu
- przebyty udar mózgu
- frakcja wyrzutowa lewej komory (wyliczona metodą Simpsona podczas przekłatkowego badania echokardiograficznego)
- przebyty zawał serca,
- przebyty zabieg PCI i/lub CABG (ang.: coronary artery bypass graft)

Zgodnie z aktualną definicją ostrego zawału mięśnia serca rozpoznawano go u chorych z klinicznymi objawami niedokrwienia oraz obiektywnymi wykładnikami martwicy miokardium [87]. Rozpoznanie to stawiano w przypadku potwierdzenia wzrostu i/lub spadku podwyższonego stężenia biomarkerów sercowych (troponin) oraz obecności co najmniej jednego z wykładników niedokrwienia mięśnia sercowego:

1. objawów niedokrwienia

2. zmian w elektrokardiogramie (EKG)

- nowe uniesienie odcinka ST w punkcie J w dwóch sąsiednich odprowadzeniach $\geq 0,2\text{mV}$ u mężczyzn i $\geq 0,15\text{mV}$ u kobiet w odprowadzeniach V2-V3 i/lub $\geq 0,1\text{mV}$ w pozostałych odprowadzeniach (STEMI)
- nowy/ prawdopodobnie nowy blok lewej odnogi pęczka Hisa
- nowe poziome lub skośne w dół obniżenie odcinka ST $\geq 0,05\text{mV}$ w dwóch sąsiednich odprowadzeniach i/lub odwrócenie załamka T $\geq 0,1\text{mV}$ w dwóch sąsiednich odprowadzeniach z dominującym załamkiem R lub stosunkiem $R/S > 1$ (NSTEMI)

- nowe patologiczne załamki Q [zawał dokonany (nieokreślony typ)]

3. wykładników świeżej martwicy mięśnia sercowego lub nowych odcinkowych zaburzeń kurczliwości w badaniach obrazowych.

Spełnienie powyższych kryteriów, jednak bez towarzyszących zmian w stężeniu markerów sercowych, było podstawą do rozpoznania UA.

- częstość występowania chorób współistniejących
 - cukrzyca (rozpoznana przed przyjęciem lub w trakcie pobytu),
 - niewydolność serca (rozpoznana przed przyjęciem lub w trakcie pobytu),
 - anemia (rozpoznana przed przyjęciem lub w trakcie pobytu) i definiowana jako stężenie hemoglobiny $< 13,5$ g/dl u mężczyzn oraz $< 12,0$ g/dl u kobiet,
 - choroba wrzodowa żołądka/dwunastnicy i choroba refluksowa przełyku (ang.: gastroesophageal reflux disease – GERD), (rozpoznana przed przyjęciem lub w trakcie pobytu);
- częstość występowania czynników prognostycznych wystąpienia krwawień wg rejestru GRACE [39]:
 - wiek > 75 lat,
 - płeć żeńska,
 - przebyte krwawienie,
 - leczenie za pomocą angioplastyki wieńcowej,
 - niewydolność nerek (zdefiniowana jako GFR wyliczony wg wzoru MDRD < 60 ml/min/1.73 m²)

- zastosowanie inhibitora receptora płytkowego GP IIb/IIIa;

2. Przebieg wewnątrzszpitalny:

- wskazanie do podwójnej terapii przeciwplatekowej [STEMI, NSTEMI, UA, MI dokonany (nieokreślony typ)]
- sposób leczenia ACS (zachowawcze, inwazyjne lub chirurgiczne);
- wskazanie do terapii doustnym antykoagulantem (AF napadowe, AF utrwalone, AF przetrwałe, implantowana sztuczna zastawka, VTD, wada zastawkowa, nadciśnienie płucne).

U każdego chorego z migotaniem przedsionków określano ryzyko wystąpienia udaru mózgu na podstawie skali CHADS2 (tabela V). W zależności od liczby występujących czynników oraz punktacji - jako wysokie określano ryzyko w przypadku 4 - 6 punktów, umiarkowane – 2 - 3 punktów oraz niskie – 0 lub 1 punkt.

- leczenie farmakologiczne stosowane w trakcie hospitalizacji oraz zalecone przy wypisie ze szpitala, ze zwróceniem szczególnej uwagi na:
 - rodzaj i dawkę leku przeciwplatekowego (kwas acetylosalicylowy, pochodna tienopirydyny) oraz zalecany czas stosowania podwójnej terapii przeciwplatekowej;
 - rodzaj i dawkę leku przeciwzakrzepowego (acenokumarol, warfaryna, heparyna drobnocząsteczkowa) oraz intensywność leczenia przeciwzakrzepowego w przypadku doustnych antykoagulantów (wartość INR). W przypadku nieterapeutycznego poziomu INR uwzględniano dobieranie dawki OAC podczas hospitalizacji;

- powód odstawienia lub niezastosowania potrójnej terapii (brak współpracy z pacjentem, przeciwwskazania do któregośkolwiek z zalecanych leków, wystąpienie powikłań leczenia, planowana koronarografia, angioplastyka wieńcowa lub operacja chirurgiczna, przeniesienie do innego ośrodka celem dalszego leczenia, zalecenie wprowadzenia leczenia przeciwzakrzepowego w trybie odroczonym - po zakończeniu przyjmowania kłopidogrelu lub nieznany powód).
- częstość występowania powikłań krwotocznych w czasie hospitalizacji oraz ich ciężkość na podstawie klasyfikacji krwawień wg TIMI:
 - krwawienie poważne - krwotok wewnątrzczaszkowy lub klinicznie jawne krwawienie (również rozpoznane badaniem obrazowym) prowadzące do spadku stężenia hemoglobiny o ≥ 5 g/dl;
 - krwawienie niewielkie - jawne klinicznie krwawienie prowadzące do spadku stężenia hemoglobiny o 3 do <5 g/dl;
 - krwawienie minimalne - jawne klinicznie krwawienie prowadzące do spadku stężenia hemoglobiny o <3 g/dl [88];

Tabela V. Skala CHADS2.

Czynniki ryzyka	Punktacja
Przebyty udar mózgu lub przejściowy atak niedokrwienny	2
Wiek > 75 lat	1
Nadciśnienie tętnicze	1
Cukrzyca	1
Niewydolność krążenia	1

Analiza statystyczna

W przypadku zmiennych ciągłych określono wartość średnią oraz odchylenie standardowe. Dla zmiennych jakościowych przedstawiono zestawienia bezwzględnej i odsetkowej liczby przypadków w stosunku do całej analizowanej grupy. Dla zmiennych ciągłych użyto testu W Shapiro-Wilka w celu sprawdzenia, czy dana cecha ma rozkład normalny oraz testu Levene'a do oceny jednorodności wariancji pomiędzy grupami. Do porównywania dwóch prób zastosowano test t Studenta dla zmiennych niepowiązanych, w przypadku braku normalności rozkładu – test U Manna-Whitneya. Do porównania zmiennych jakościowych między badanymi grupami pacjentów użyto testu chi-kwadrat (χ^2) Pearsona, przy pomocy którego określono obecność związku pomiędzy danymi. W przypadku małej całkowitej liczebności grup do analizy wykorzystano dokładny test Fishera. Do oceny wpływu czynników ryzyka na rodzaj stosowanej terapii zastosowano model regresji logistycznej. Jako istotne statystycznie przyjęto $p < 0,05$ (dwustronne). W przypadku wartości $p > 0,05$ wynik podawano jako nieistotny statystycznie (ang. not significant - NS).

Obliczenia statystyczne wykonano za pomocą programu Statistica PL wersja 6.1 (StatSoft Inc.).

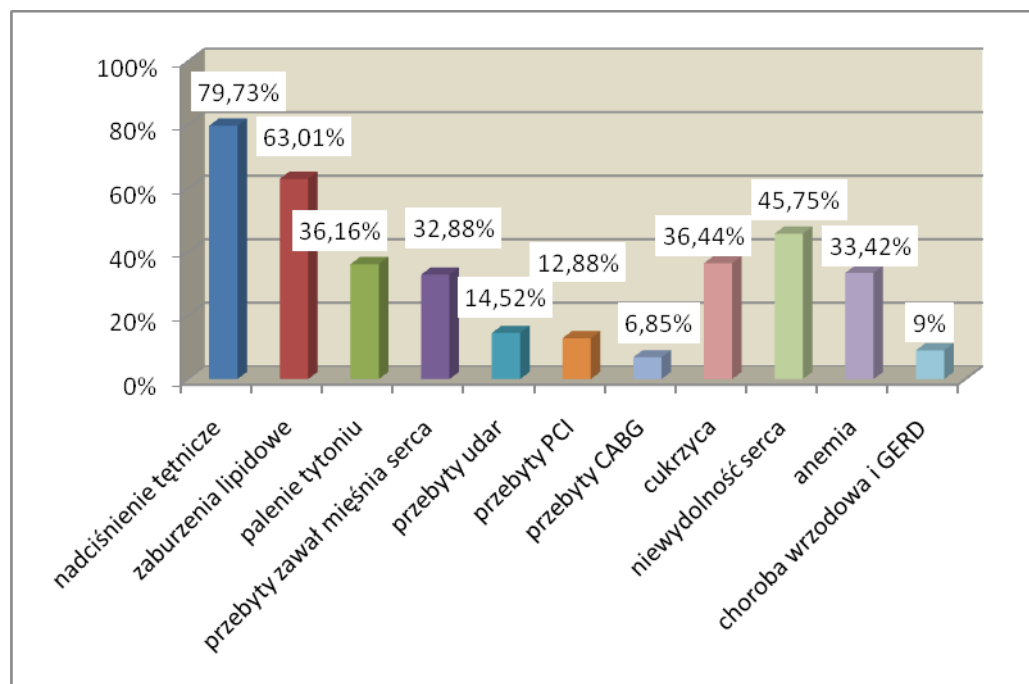
Wyniki

Charakterystyka kliniczna badanej grupy

Spośród 2279 pacjentów hospitalizowanych w 2008 r. z rozpoznaniem ACS w wymienionych wcześniej krakowskich ośrodkach kardiologicznych 365 (16,02%) miało wskazania do przewlekłej antykoagulacji. Spośród nich jedynie 42 pacjentów (11,50%) otrzymało zalecenie stosowania potrójnej terapii, w tym 37 osób (10,10%) zalecenie skojarzonego leczenia kwasem acetylosalicylowym, pochodną tienopirydyny oraz acenokumarolem, a 5 osób (1,40%) kwasem acetylosalicylowym, pochodną tienopirydyny i warfaryną.

Czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego oraz choroby współistniejące

W analizowanej grupie najczęstszymi czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego oraz chorobami współistniejącymi były nadciśnienie tętnicze – u 291 osób (79,73%) oraz zaburzenia lipidowe – u 230 osób (63,01%). Palenie tytoniu występowało u 132 osób (36,16%), zawał serca w wywiadzie – u 120 osób (32,88%), udar mózgu w wywiadzie - u 53 osób (14,52%), zabieg PCI w wywiadzie – u 47 osób (12,88%), a zabieg CABG w wywiadzie – u 25 osób (6,85%). Cukrzyca występowała u 133 osób (36,44%), niewydolność serca – u 167 osób (45,75%), anemia – u 122 osób (33,42%), a choroba wrzodowa żołądka/dwunastnicy lub refluksowa przełyku – u 33 osób (9,04%) [ryc. 1].

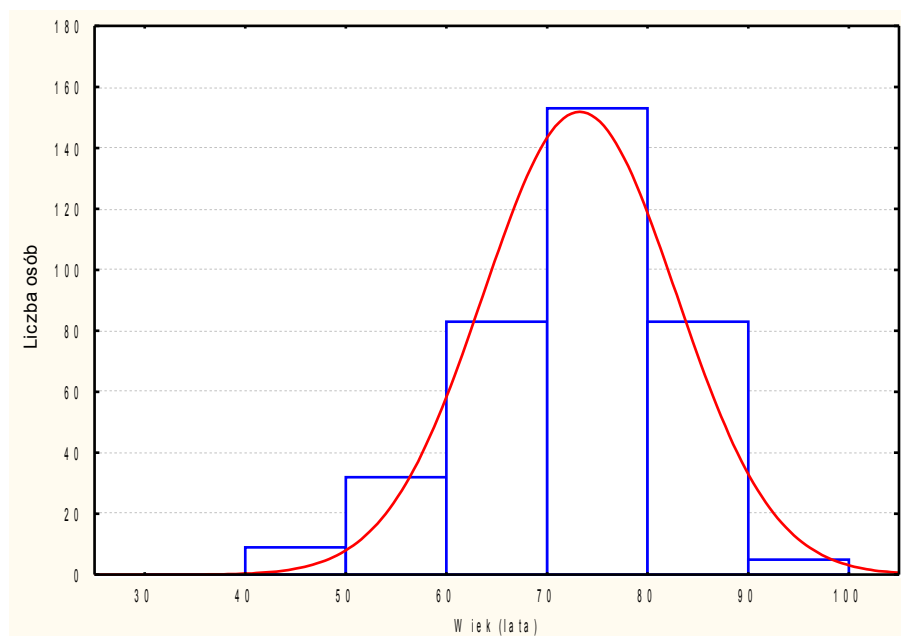


Ryc. 1. Częstość występowania czynników ryzyka sercowo-naczyniowego oraz chorób współistniejących w badanej grupie.

- Średnia frakcja wyrzutowa (EF – ang.: ejection fraction) w badanej grupie wynosiła $45,67 \pm 15,05\%$.

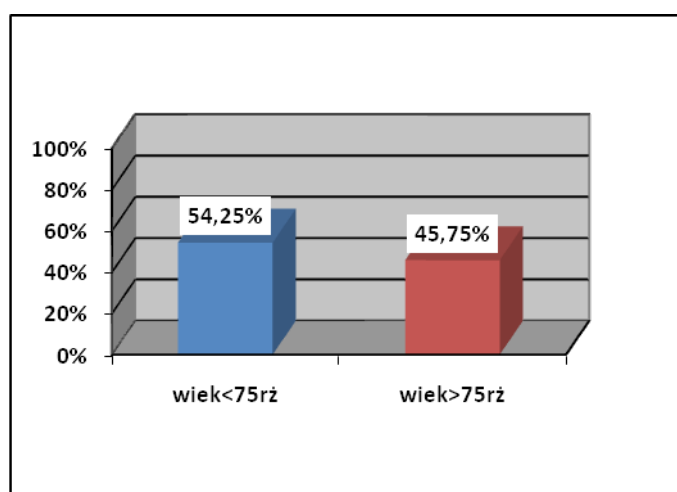
Czynniki prognostyczne wystąpienia krwawień wg rejestru GRACE

- Średnia wieku badanej grupy wyniosła $73,2 \pm 9,5$ lat [ryc. 2].



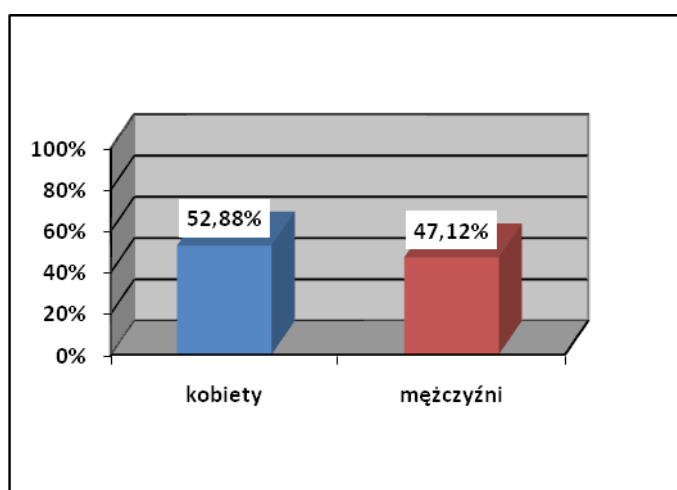
Ryc. 2. Rozkład wieku chorych w badanej grupie.

W wieku > 75 lat, będącym jednym z czynników zwiększających ryzyko wystąpienia krwawienia było 167 osób (45,75%) [ryc. 3].



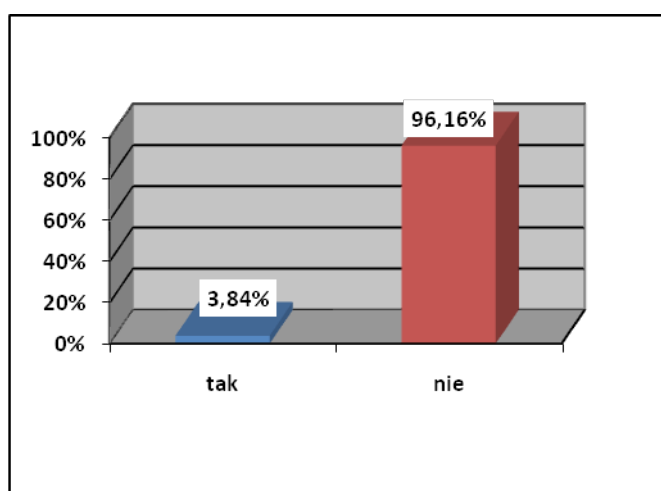
Ryc. 3. Odsetek chorych w grupach wiekowych $> 75r$ i $< 75r$.

- Kobiety stanowiły 52,88% badanej grupy (193 osoby) [ryc. 4].



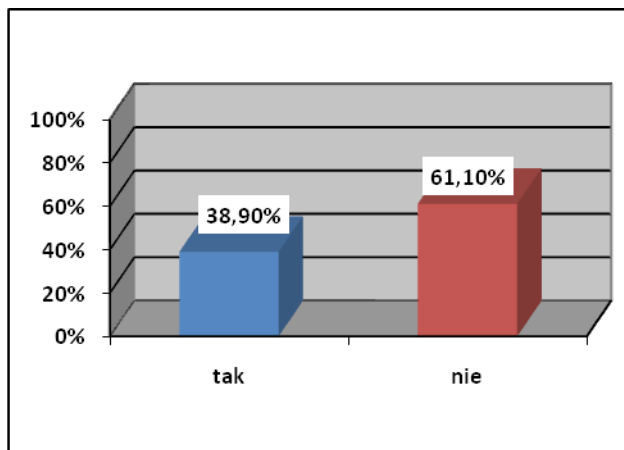
Ryc. 4. Odsetek kobiet i mężczyzn wśród badanych pacjentów.

- Przebyte krwawienie w wywiadzie zanotowano u 14 pacjentów (3,84%) [ryc. 5].



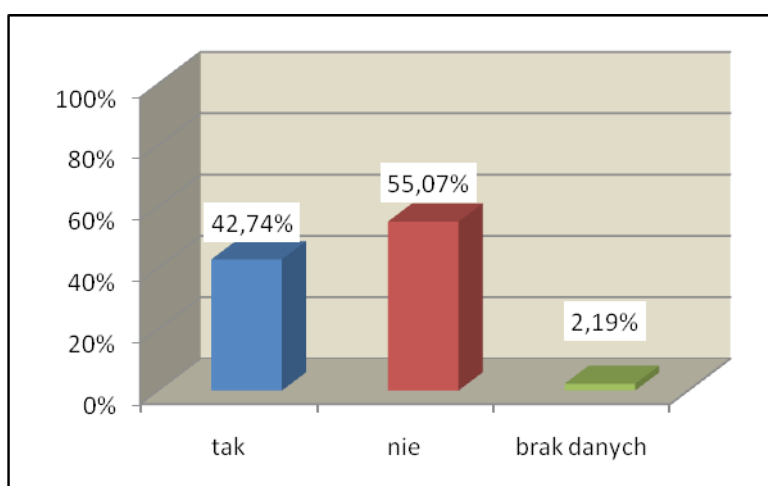
Ryc. 5. Odsetek chorych z przebyłym krwawieniem w wywiadzie.

- 142 badanych pacjentów (38,90%) leczonych było za pomocą angioplastyki wieńcowej [ryc. 6].



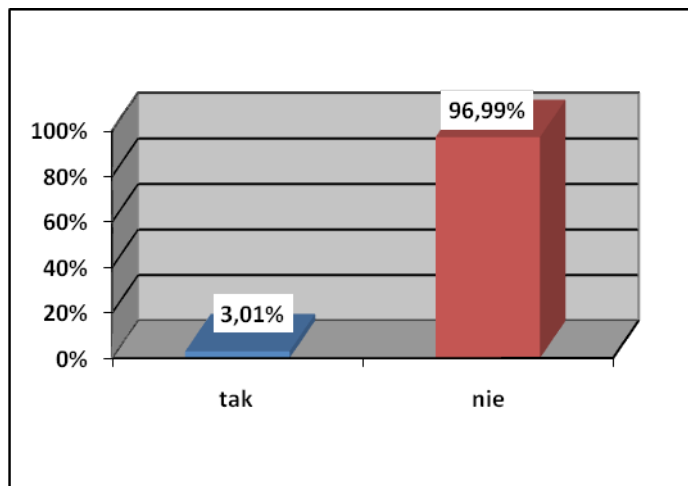
Ryc. 6. Odsetek pacjentów leczonych angioplastyką wieńcową.

- Niewydolność nerek występowała u 156 pacjentów (42,74%). U 8 chorych (2,19%) nie udało się określić czynności nerek ze względu na brak oznaczenia kreatyniny podczas hospitalizacji [ryc. 7].



Ryc. 7. Występowanie niewydolności nerek w badanej grupie.

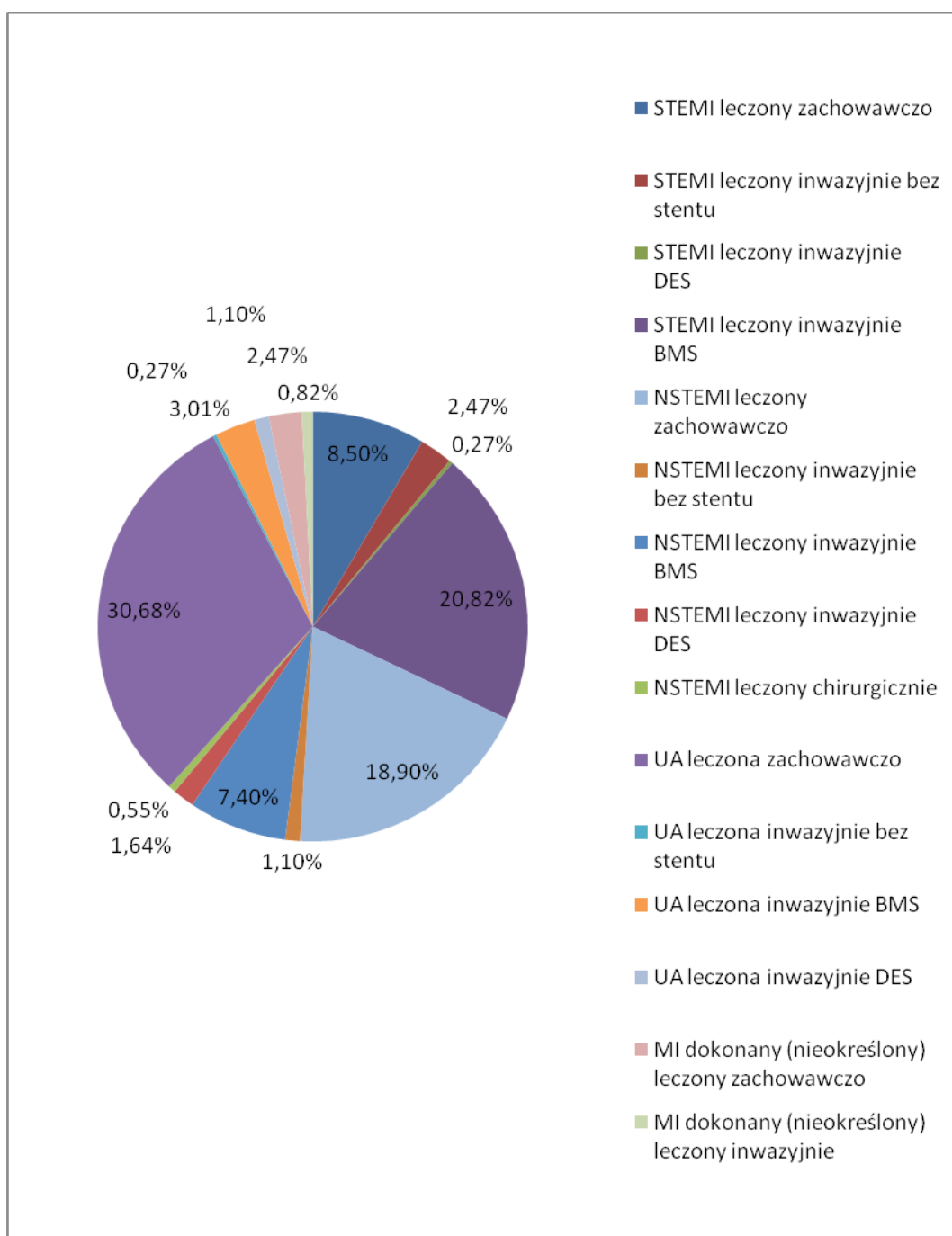
- U 11 pacjentów (3,01%) zastosowano lek z grupy inhibitorów receptora płytkowego GP IIb/IIIa [ryc. 8].



Ryc. 8. Zastosowanie inhibitora receptora płytkowego GP IIb/IIIa w badanej grupie.

Charakterystyka przebiegu wewnątrzszpitalnego w badanej grupie

- W badanej grupie najczęstszym wskazaniem do podwójnej terapii przeciwplatekowej była niestabilna dusznicza bolesna leczona zachowawczo – u 112 osób (30,68%), następnie STEMI leczony inwazyjnie z implantacją stentu BMS – u 76 osób (20,82%), NSTEMI leczony zachowawczo – u 69 osób (18,9%), STEMI leczony zachowawczo – u 31 osób (8,5%) oraz NSTEMI leczony inwazyjnie z implantacją stentu BMS – u 27 osób (7,4%). Pozostałe wskazania występowały u mniejszej ilości osób [ryc. 9].

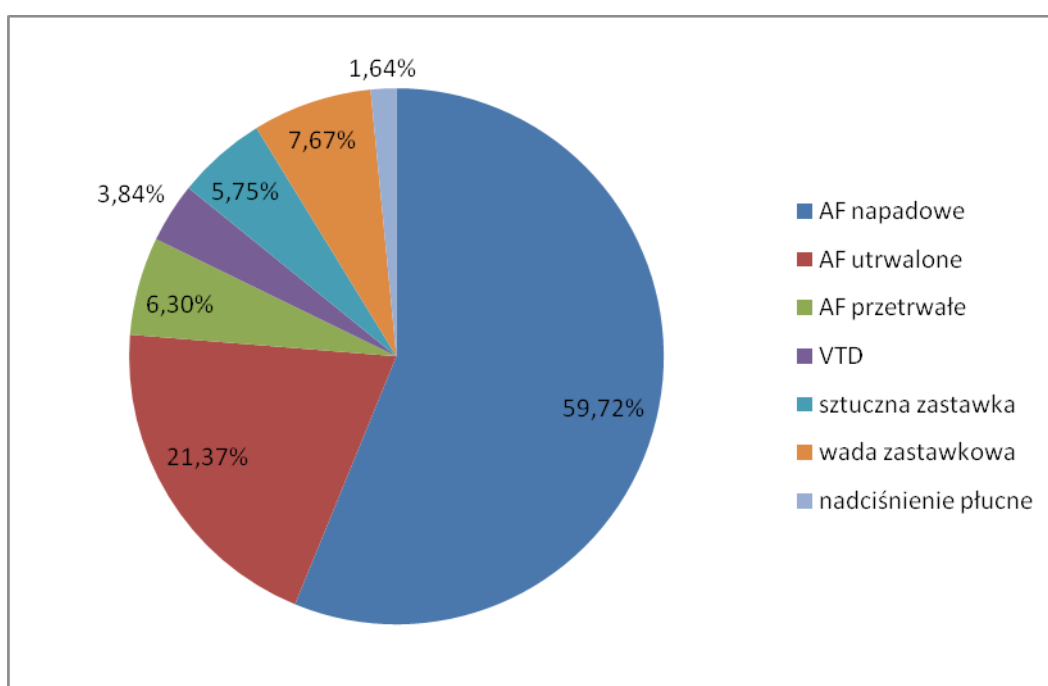


Ryc. 9. Wskazania do podwójnej terapii przeciwplatekowej.

Spośród chorych poddanych angioplastyce wieńcowej, u 117 chorych (82,39%) wszczepiono BMS, u 11 chorych (7,75%) DES, natomiast u 14 osób (9,86%) wykonano balonową angioplastykę wieńcową.

- Najczęstszym wskazaniem do przewlekłej terapii doustnym antykoagulantem było napadowe migotanie przedsionków – u 218 chorych (59,72%), następnie utrwalone AF - u 78 chorych (21,37%) oraz wada zastawkowa ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia incydentów zakrzepowo-zatorowych – u 28 chorych (7,67%). Przetrwale AF występowało u 23 chorych (6,30%). Po implantacji sztucznej zastawki było 21 chorych (5,75%). Chorzy z wywiadem żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (14 osób- 3,84%) czy nadciśnieniem płucnym (6 osób- 1,64%) stanowili niewielki odsetek badanej grupy.

U 23 pacjentów (6,30%) występowało więcej niż jedno wskazanie do przewlekłej antykoagulacji [ryc. 10].

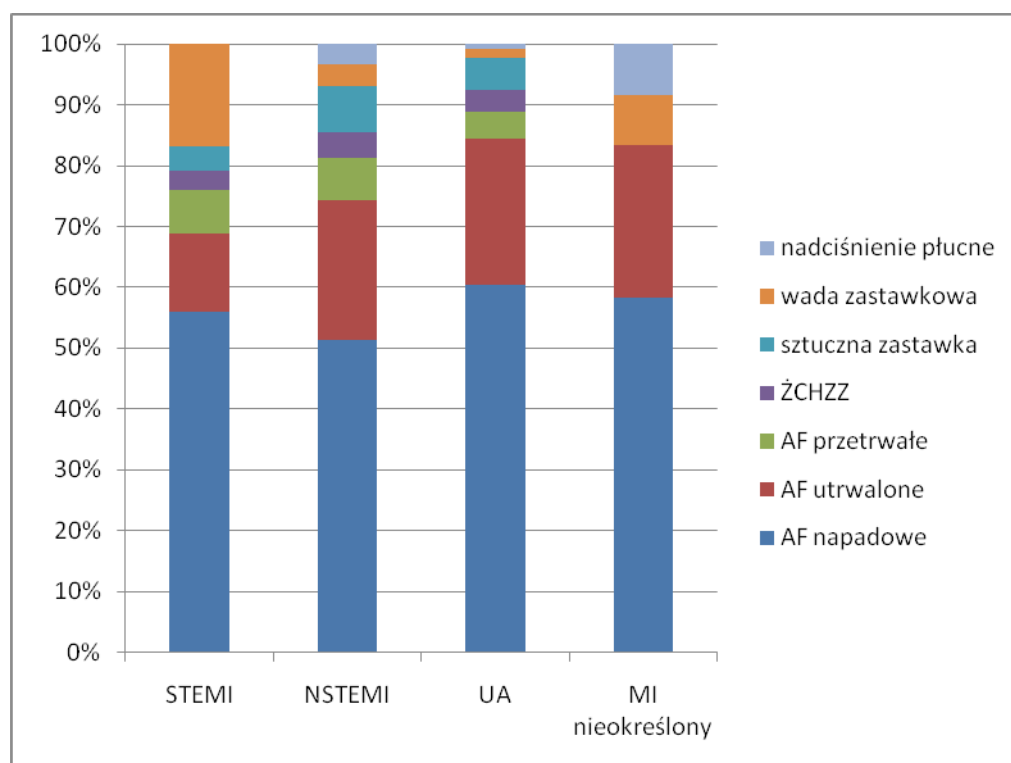


Ryc. 10. Wskazania do przewlekłej antykoagulacji.

-
- U pacjentów z rozpoznaniem migotania przedsionków oszacowano ryzyko zakrzepowo-zatorowe na podstawie skali CHADS2. Średnia wartość skali CHADS2 u pacjentów z AF wynosiła 2,49.

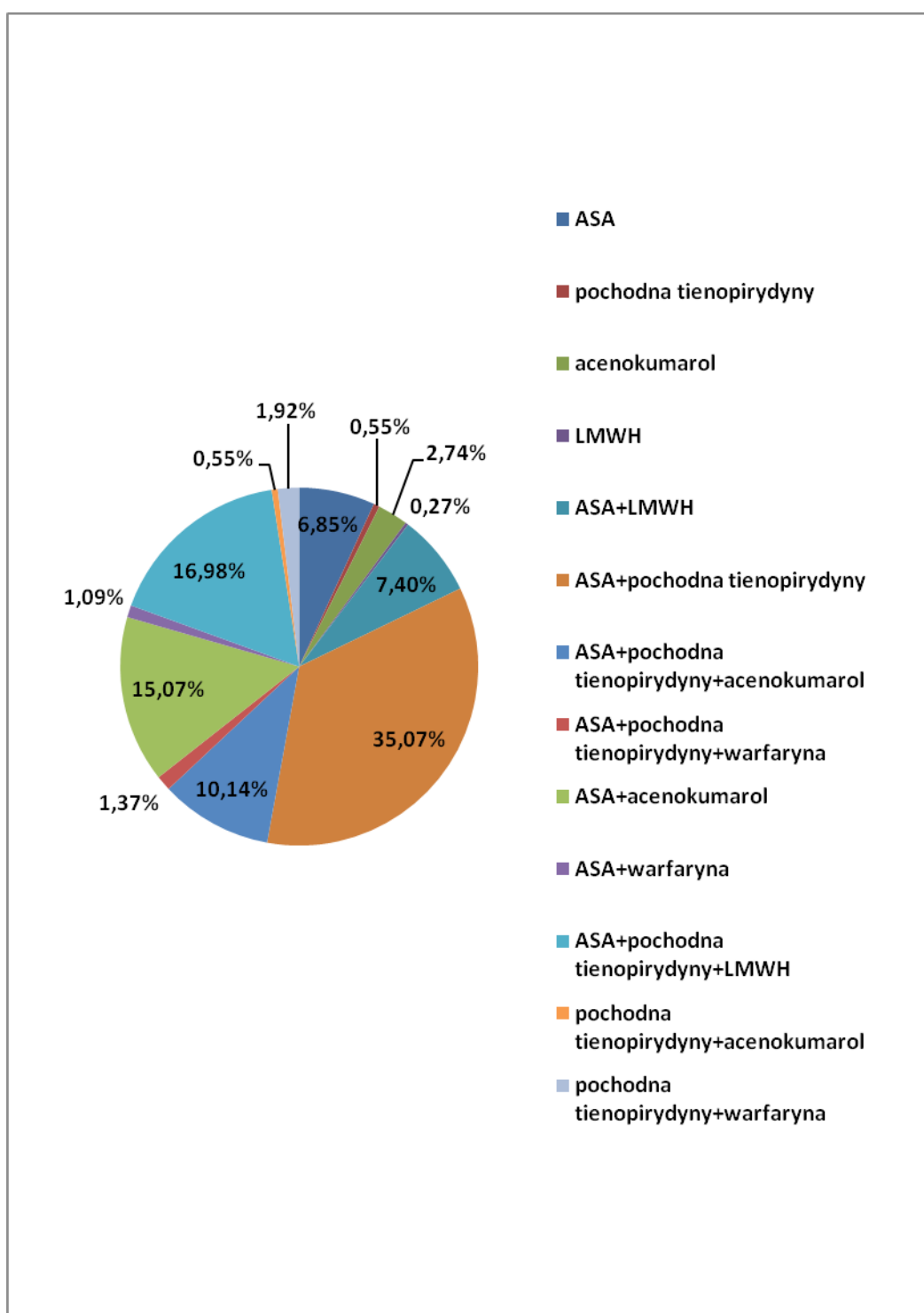
Dwa lub więcej punktów w skali CHADS2 stwierdzono u 241 pacjentów, z czego 72 pacjentów (29,87%) otrzymało zalecenie przyjmowania doustnego antykoagulantu, natomiast u 169 pacjentów (70,12%) nie zastosowano OAC.

- Wskazania do przewlekłej antykoagulacji w zależności od wskazań do podwójnej terapii przeciwplatekowej przedstawiały się następująco: u chorych z rozpoznaniem STEMI najczęstszym wskazaniem do OAC było napadowe AF (u 70 osób - 59,83%), następnie wada zastawkowa (u 21 osób - 17,95%) oraz AF utrwalone (u 16 osób - 13,67%). U chorych z NSTEMI najczęstszym wskazaniem do leczenia przeciwzakrzepowego było również napadowe AF (u 60 osób - 55,55%), następnie AF utrwalone (u 27 osób - 25%) oraz wszczepiona sztuczna zastawka (u 9 osób - 8,33%). Podobny rozkład odsetkowy wskazań stwierdzono w grupie pacjentów z UA: napadowe AF u 63,28% (81 osób), utrwalone AF u 25% (32 osoby) oraz wszczepiona proteza zastawkowa u 5,47% (7 osób). Pacjenci z MI dokonanym (o nieokreślonym statusie) w 58,33% mieli AF napadowe (7 osób), w 25% - AF utrwalone (3 osoby) oraz w 8,33% zarówno wadę zastawkową (1 osoba) jak i nadciśnienie płucne (1 osoba) [ryc. 11].



Ryc. 11. Wskazania do przewlekłej antykoagulacji w zależności od wskazań do podwójnej terapii przeciwplatekowej

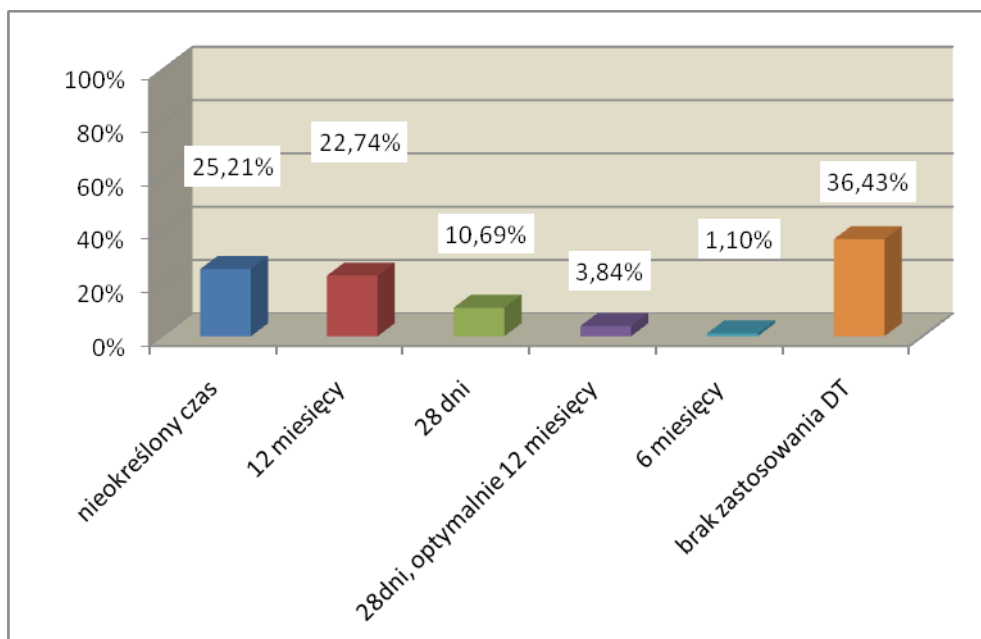
- Zalecenia odnośnie leczenia przeciwplatekowego oraz przeciwzakrzepowego przy wypisie były różnorodne. Jedynie 42 osoby (11,5%) otrzymały zalecaną potrójną terapię, a wśród nich 37 osób (10,14%) skojarzenie ASA, pochodnej tienopirydyny oraz acenokumarolu, a 5 osób (1,37%) połączenie ASA, pochodnej tienopirydyny oraz warfaryny. Najliczniejszą grupę stanowili pacjenci leczeni jedynie podwójną terapią przeciwplatekową – 128 osób (35,07%), a następnie skojarzeniem ASA, pochodnej tienopirydyny oraz heparyny drobnocząsteczkowej – 62 osoby (16,98%) oraz połączeniem ASA i acenokumarolu – 55 osób (15,07%). Pozostałe kombinacje lekowe zastosowano u niewielkiej liczby pacjentów [ryc. 12].



Ryc. 12. Zalecana terapia przeciwpłytkowa i przeciwzakrzepowa przy wypisie ze szpitala.

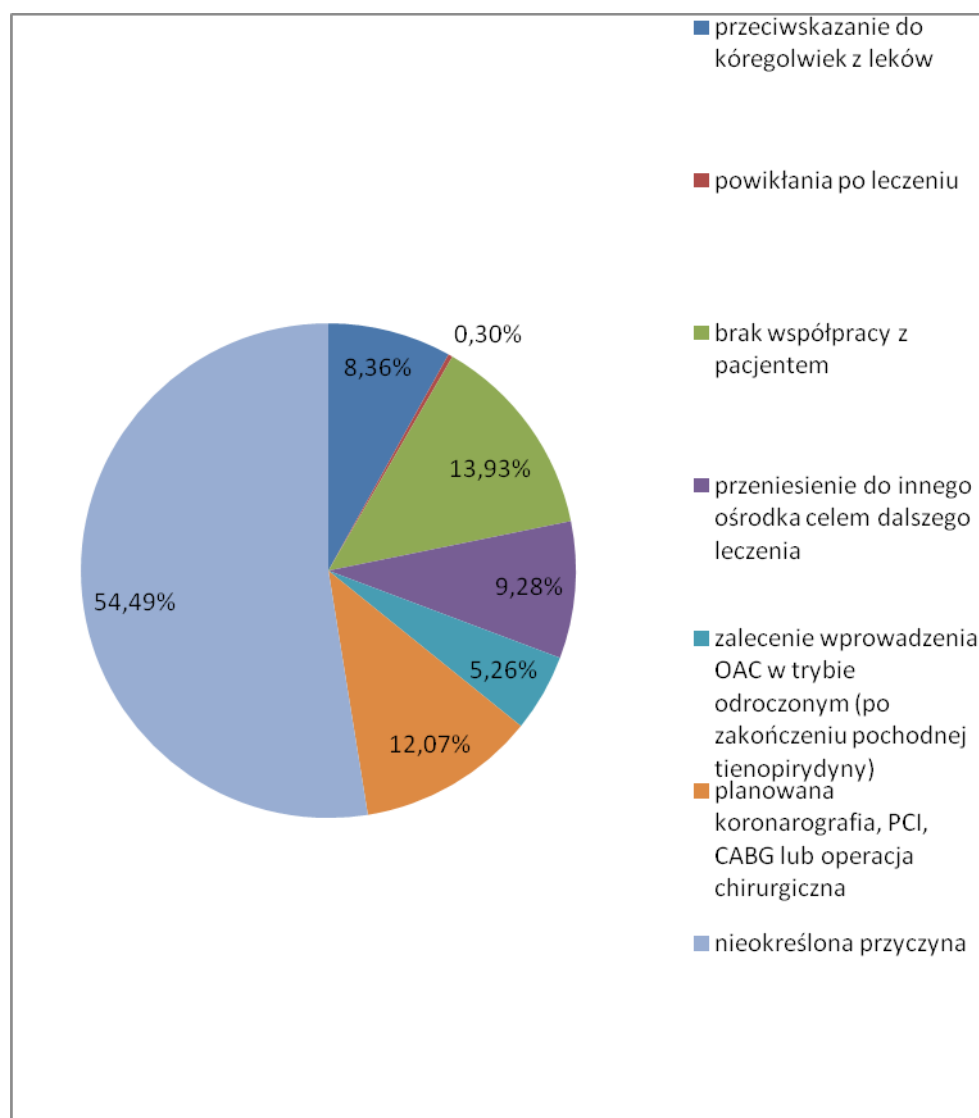
- U 92 chorych (25,21%) nie określono zalecanego czasu stosowania podwójnej terapii przeciwplatekowej, 83 chorych (22,74%) miało zalecenie stosowania ASA i pochodnej tienopirydyny przez 12 miesięcy, 39 chorych (10,69%) przez 28 dni, 14 chorych (3,84%) przez 28 dni, a optymalnie przez 12 miesięcy, natomiast 4 chorych (1,1%) przez 6 miesięcy. Pozostałym chorym (133 tj. 36,43%) zalecono stosowanie tylko ASA lub kłopidogrelu lub nie zalecono stosowania jakiejkolwiek terapii przeciwplatekowej [ryc. 13].

Wśród chorych, u których nie określono czasu stosowania podwójnej terapii przeciwplatekowej, największy odsetek stanowili chorzy z niestabilną dusznicą bolesną leczoną zachowawczo (28 osób tj. 30,43%). U chorych po zawale serca z uniesieniem odcinka ST leczonym inwazyjnie przy użyciu stentów niepowlekanych najczęściej zalecano stosowanie skojarzonego leczenia ASA i kłopidogrelu zarówno przez 28 dni (20 osób tj. 51,28%), jak i przez 28 dni, optymalnie przez 12 miesięcy (11 osób tj. 78,57%) oraz przez 12 miesięcy (19 osób tj. 22,89%). Zalecenie stosowania podwójnej terapii przeciwplatekowej przez 6 miesięcy miały 4 osoby, w tym 1 (25%) z rozpoznaniem STEMI leczonym inwazyjnie z implantacją BMS, 1 pacjent (25%) z NSTEMI leczonym zachowawczo, 1 pacjent (25%) ze STEMI leczonym inwazyjnie bez wszczepienia stentu i 1 pacjent (25%) z UA leczoną zachowawczo.



Ryc. 13. Zalecany czas stosowania podwójnej terapii przeciwplatekowej w badanej grupie.

- Analizując powód odstawienia lub niezastosowania potrójnej terapii, w ponad połowie przypadków - u 176 chorych (54,49%) nie udało się określić powodu niezastosowania optymalnego leczenia, u 45 chorych (13,93%) brak zastosowania powyższej terapii wynikał z przewidywanego braku współpracy, u 39 chorych (12,07%) zrezygnowano z potrójnej terapii z uwagi na planowaną koronarografię, angioplastykę lub zabieg chirurgiczny. 30 chorych (9,28%) przeniesiono do innego ośrodka pozostawiając decyzje dotyczące dalszego leczenia lekarzowi oddziału, do którego pacjent trafił ostatecznie. U 27 chorych (8,36%) wystąpiło przeciwwskazanie do któregośkolwiek z zalecanych leków, w 17 przypadkach (5,26%) odroczone zastosowanie OAC do czasu zakończenia stosowania kłopidogrelu, a tylko w 1 przypadku (0,3%) zrezygnowano z pełnej terapii z uwagi na wystąpienie powikłań [ryc. 14].



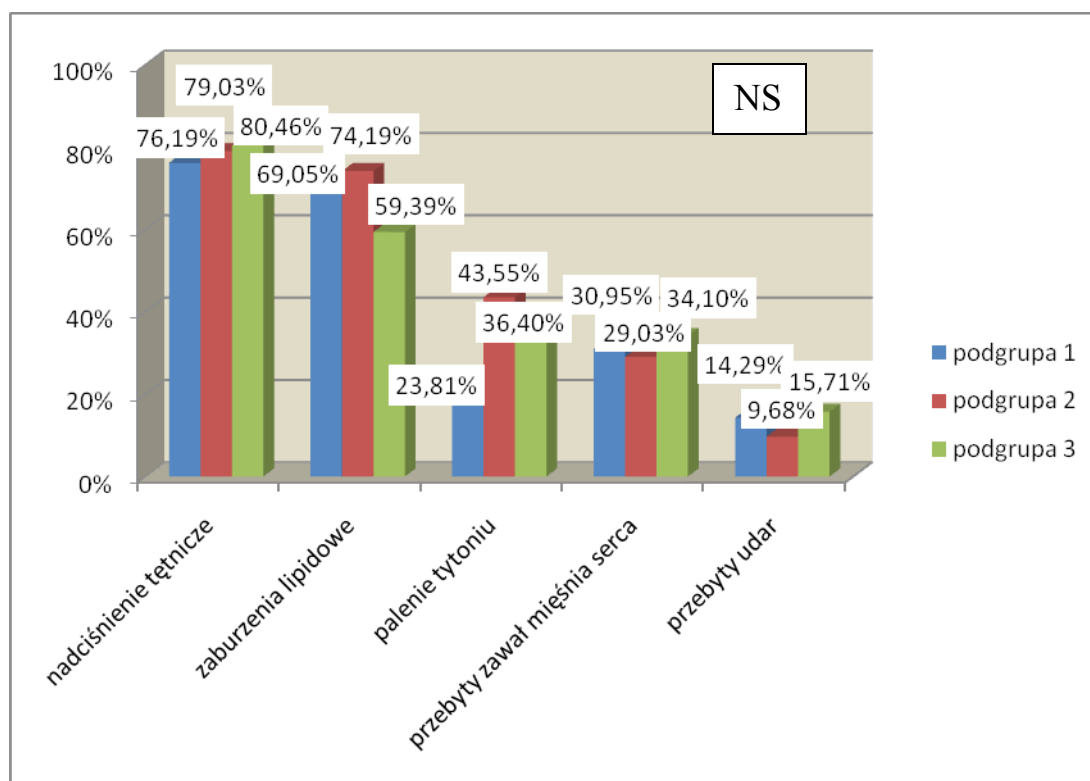
Ryc. 14. Przyczyny niezastosowania potrójnej terapii.

Porównanie parametrów klinicznych w badanych podgrupach

Czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego oraz choroby współistniejące

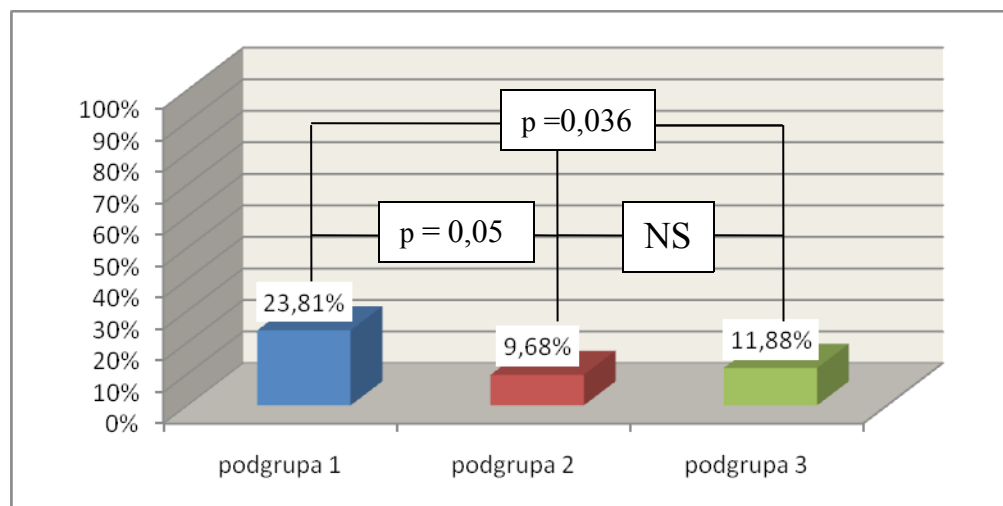
Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w częstości występowania czynników ryzyka sercowo-naczyniowego (z wyjątkiem przebytego CABG i PCI) [ryc. 15, 16, 17] ani chorób współistniejących w obrębie analizowanych podgrup [ryc. 18].

-
- Nadciśnienie tętnicze stwierdzono u 32 chorych (76,19%) leczonych potrójną terapią, u 49 chorych (79,03%) przyjmujących ASA, pochodną tienopirydyny i LMWH oraz u 210 pozostałych chorych (80,46%). Nie były to różnice istotne statystycznie (NS).
 - Zaburzenia lipidowe rozpoznano u 29 chorych (69,05%) w podgrupie 1, u 46 chorych (74,19%) w podgrupie 2 oraz u 155 chorych (59,39%) w podgrupie 3. Nie były to różnice istotne statystycznie (NS).
 - Palenie tytoniu obserwowano u 10 chorych (23,81%) w podgrupie 1, u 27 chorych (43,55%) w podgrupie 2 oraz u 95 chorych (36,4%) w podgrupie 3. Nie były to różnice istotne statystycznie (NS).
 - Zawał serca w przeszłości przebyło 13 chorych (30,95%) z podgrupy 1, 18 chorych (29,03%) z podgrupy 2 oraz 89 chorych (34,1%) z podgrupy 3. Podgrupy nie różniły się istotnie (NS).
 - Przebyty udar mózgu zdiagnozowano w 6 przypadkach (14,29%) w podgrupie 1, w 6 przypadkach (9,68%) w podgrupie 2, oraz w 41 przypadkach (15,71%) w podgrupie 3. Nie były to istotne statystycznie różnice (NS).



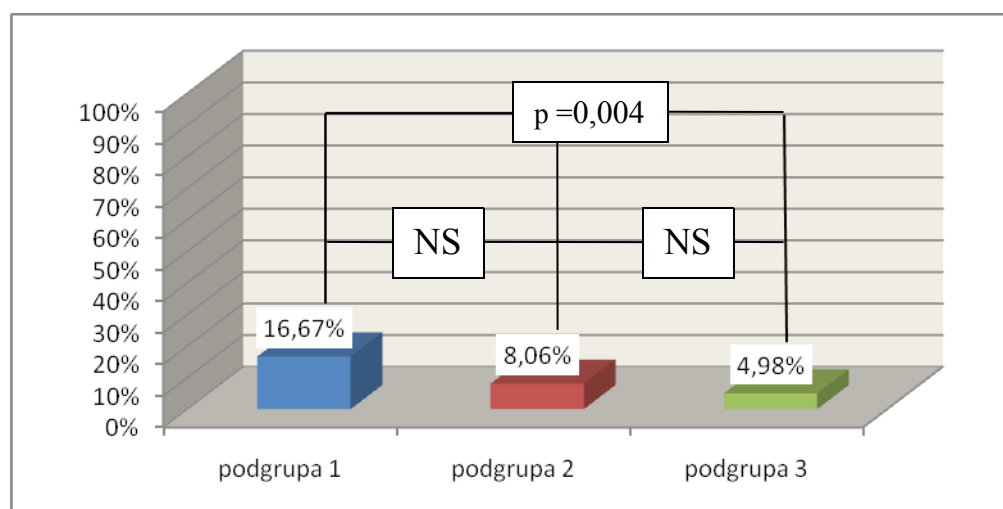
Ryc. 15. Częstość występowania czynników ryzyka sercowo-naczyniowego w badanych podgrupach.

- Przebyte PCI rzadziej zanotowano u chorych z podgrupy 2 (6 chorych tj. 9,68%) oraz z podgrupy 3 (31 chorych, tj. 11,88%) w porównaniu z podgrupą 1 (10 chorych tj. 23,81%) – różnica była istotna statystycznie między podgrupą 1 i 3 ($p = 0,036$) oraz na granicy istotności statystycznej pomiędzy podgrupą 1 i 2 ($p = 0,05$) [ryc. 16].



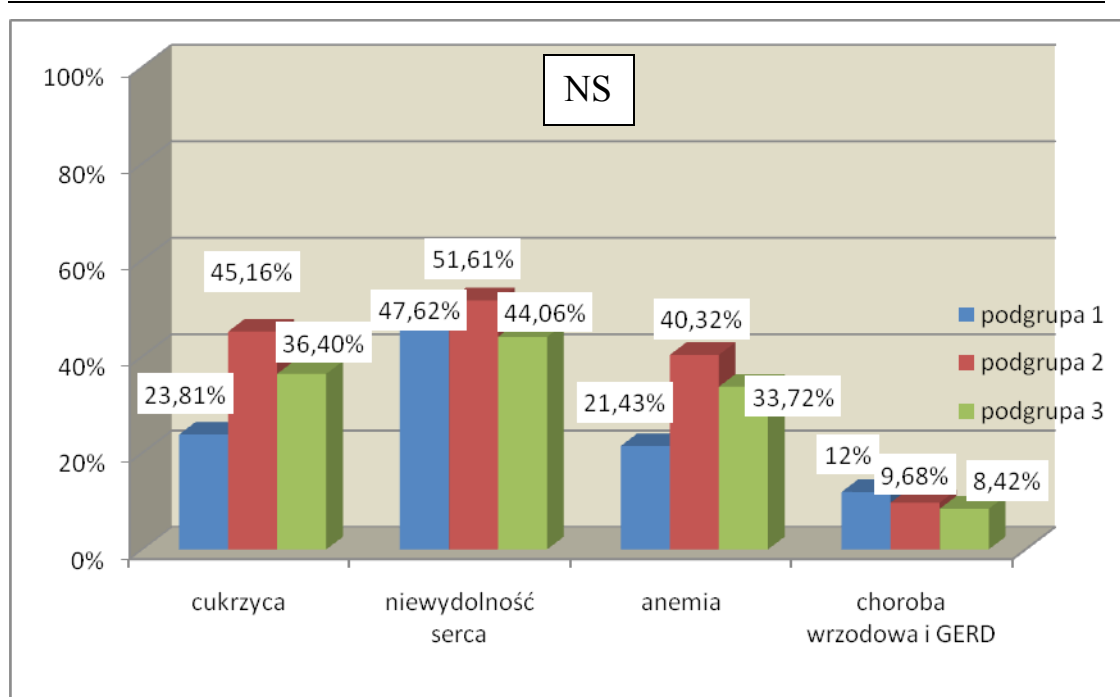
Ryc. 16. Przebyte PCI w badanych podgrupach.

- W podgrupie 1 częściej notowano przebyte zabieg CABG (u 7 chorych tj. 16,67%) niż w podgrupie 2 (u 5 chorych tj. 8,06%) i podgrupie 3 (u 13 chorych tj. 4,98%). Różnica była istotna statystycznie między podgrupą 1 i 3 ($p = 0,004$) [ryc. 17].



Ryc. 17. Przebyte CABG w badanych podgrupach.

- Cukrzyca występowała u 10 chorych (23,81%) w podgrupie 1, u 28 chorych (45,16%) w podgrupie 2 oraz u 95 chorych (36,4%) w podgrupie 3. Nie były to różnice istotne statystycznie (NS).
- Niewydolność serca obserwowano u 20 chorych (47,62%) z podgrupy 1, 32 chorych (51,61%) z podgrupy 2 oraz 115 chorych (44,06%) z podgrupy 3. Nie zanotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy podgrupami (NS).
- Anemię stwierdzono u 9 chorych (21,43%) w podgrupie 1, u 25 chorych (40,32%) w podgrupie 2 i u 88 chorych (33,72%) w podgrupie 3. Różnica pomiędzy podgrupami nie była istotna statystycznie (NS).
- Chorobę wrzodową żołądka/dwunastnicy lub GERD obserwowano ze zbliżoną częstością u chorych leczonych potrójną terapią (u 5 chorych tj. 11,9%), ASA, pochodną tienopirydyny i LMWH (u 6 chorych, tj. 9,68%) oraz pozostałych (u 22 chorych tj. 8,42%) (NS).



Ryc. 18. Częstość występowania chorób współistniejących w badanych podgrupach.

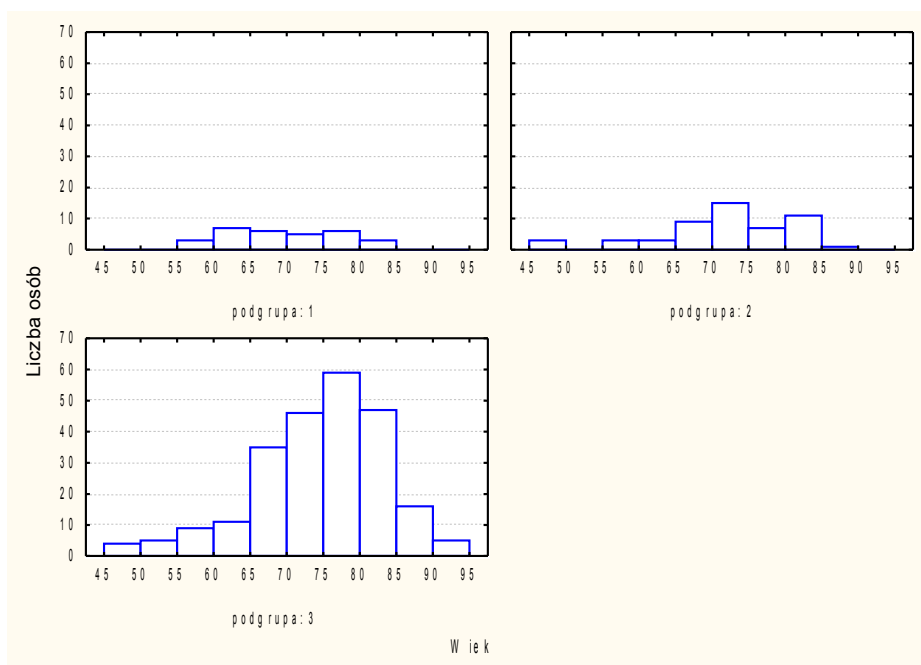
- Porównując frakcję wyrzutową pomiędzy badanymi podgrupami, istotną statystycznie różnicę stwierdzono między podgrupą 1 i 3 ($p = 0,005$).

Średnia EF w pierwszej podgrupie wynosiła 37,98%, w drugiej podgrupie 42,54%, a w trzeciej 47,25%.

Czynniki prognostyczne wystąpienia krwawień wg rejestru GRACE

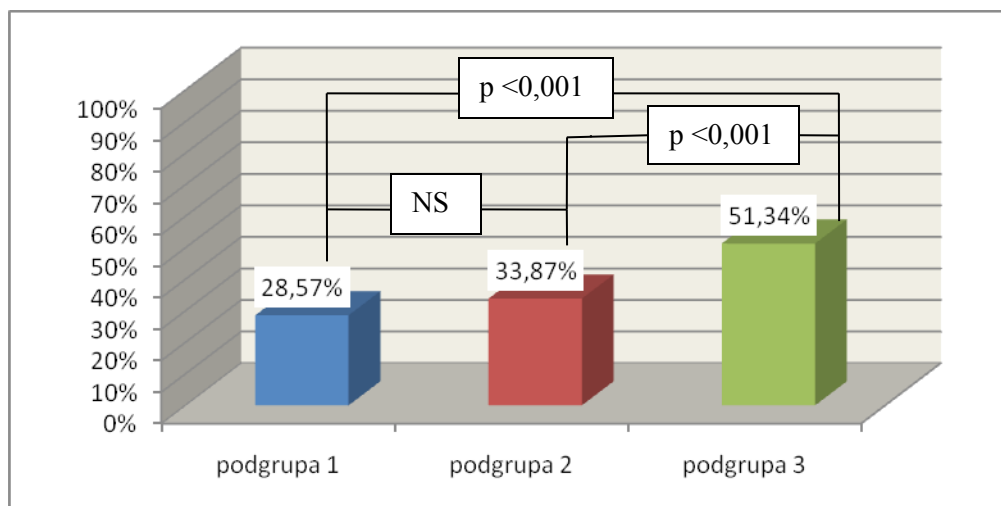
- Wiek chorych leczonych przy użyciu różnych modeli terapii przeciwplatekowej i przeciwzakrzepowej wynosił odpowiednio 68,67 lat w przypadku potrójnej terapii; 70,95 lat w przypadku stosowania ASA, pochodnej tienopiryny i LMWH oraz 74,56 lat u pozostałych chorych.

Różnica była istotna statystycznie - między 1 i 3 podgrupą ($p < 0,001$), między 2 i 3 podgrupą ($p = 0,025$) [ryc. 19].



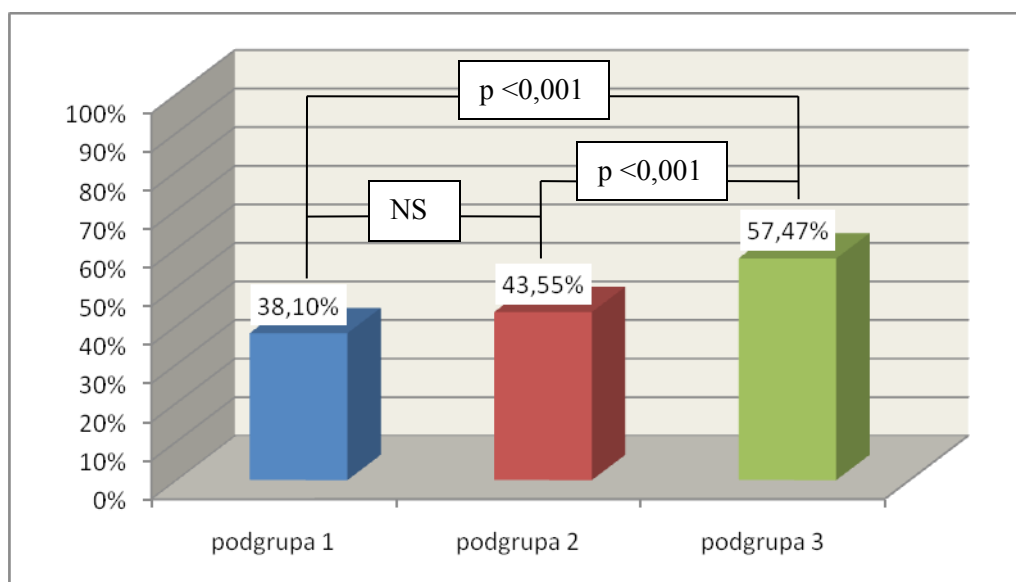
Ryc. 19. Wiek chorych w badanych podgrupach.

- Chorzy w wieku > 75 rż stanowili 28,57% podgrupy 1 (12 osób), 33,87% podgrupy 2 (21 osób) oraz 51,34% podgrupy 3 (134 osób). Różnica była istotna statystycznie między 1 i 3 podgrupą ($p < 0,001$) oraz między 2 i 3 podgrupą ($p < 0,001$) [ryc. 20].



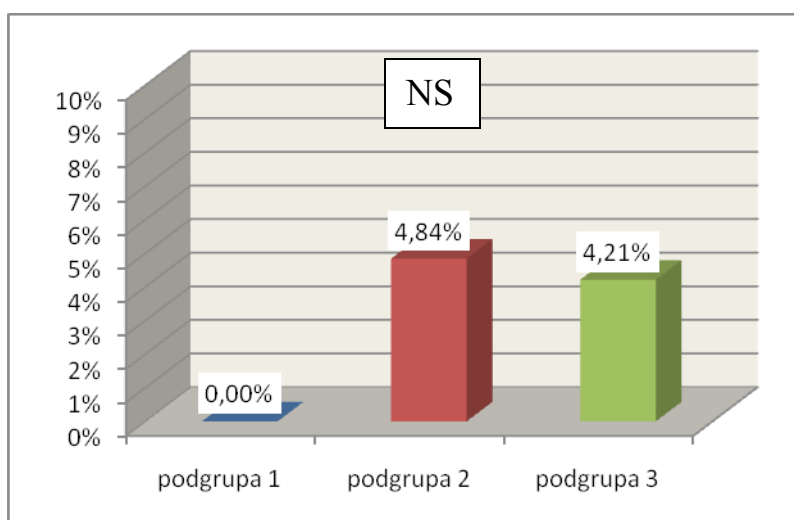
Ryc. 20. Odsetek chorych > 75 rż w badanych podgrupach.

- W podgrupie 1 było 16 kobiet (38,1%). Kobiety stanowiły odpowiednio 43,55% (27 osób) i 57,47% (150 osób) w podgrupie 2 i 3. Różnica była istotna statystycznie między 1 i 3 podgrupą ($p < 0,001$) oraz między 2 i 3 podgrupą ($p < 0,001$) [ryc. 21].



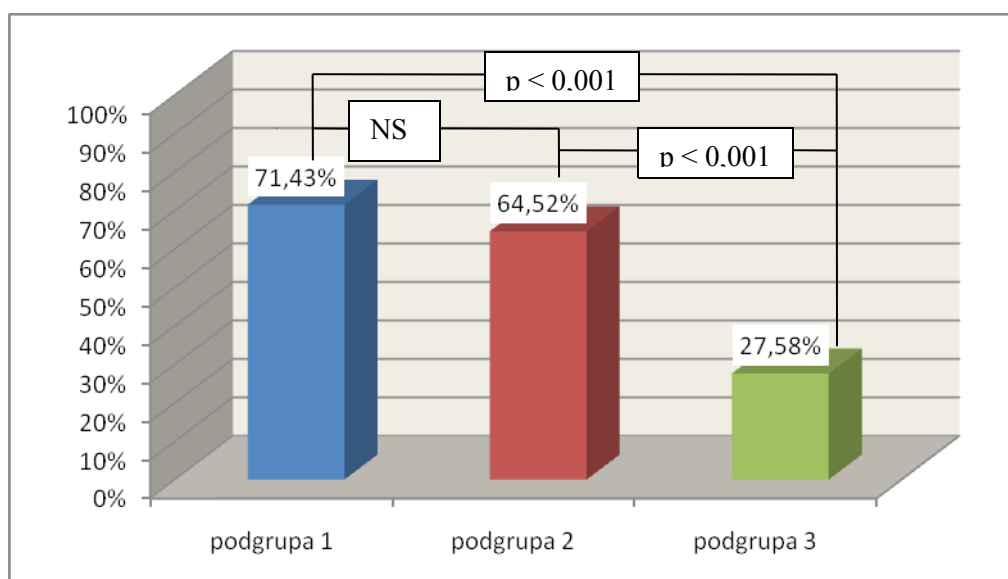
Ryc. 21. Odsetek kobiet w badanych podgrupach.

- Żaden z chorych leczonych potrójną terapią nie miał w wywiadzie krwawienia, natomiast rozpoznawano je u chorych leczonych terapią skojarzoną ASA, pochodną tienopirydyny oraz LMWH (3 osoby tj. 4,84%) oraz u pozostałych chorych (11 osób tj. 4,21%) – częstość występowania była zbliżona we wszystkich obserwowanych podgrupach (NS) [ryc. 22].



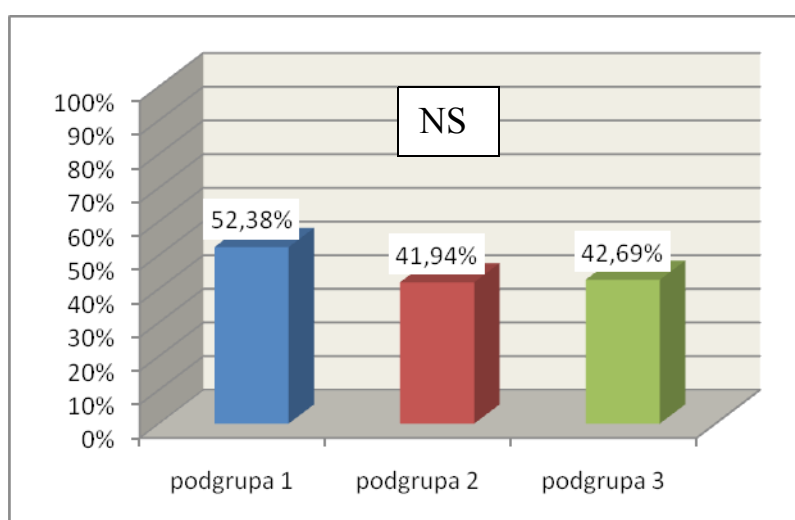
Ryc. 22. Odsetek chorych z wywiadem przebytego krwawienia w badanych podgrupach.

- Częściej leczeni angioplastyką byli chorzy z podgrupy 1 (30 chorych tj. 71,43%) oraz z podgrupy 2 (40 chorych, tj. 64,52%) w porównaniu z podgrupą 3 (72 chorych tj. 27,58%) – różnica była istotna statystycznie między podgrupą 1 i 3 ($p < 0,001$) oraz 2 i 3 ($p < 0,001$) [ryc. 23].



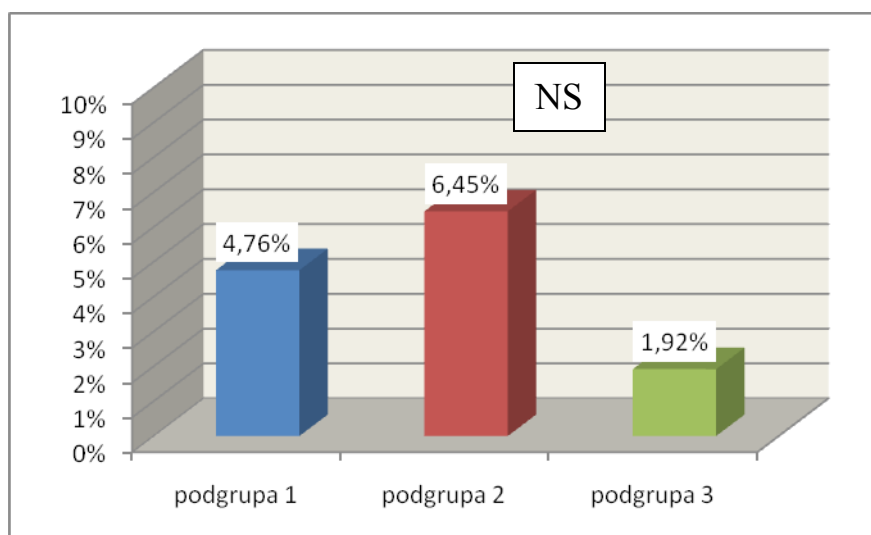
Ryc. 23. Odsetek chorych leczonych PCI w badanych podgrupach

- Niewydolność nerek stwierdzono u 22 chorych (52,38%) w podgrupie 1, u 26 chorych (41,94%) w podgrupie 2 oraz u 108 chorych (42,69%) w podgrupie 3 – różnica nie była istotna statystycznie (NS) [ryc. 24].



Ryc. 24. Odsetek chorych z niewydolnością nerek w badanych podgrupach.

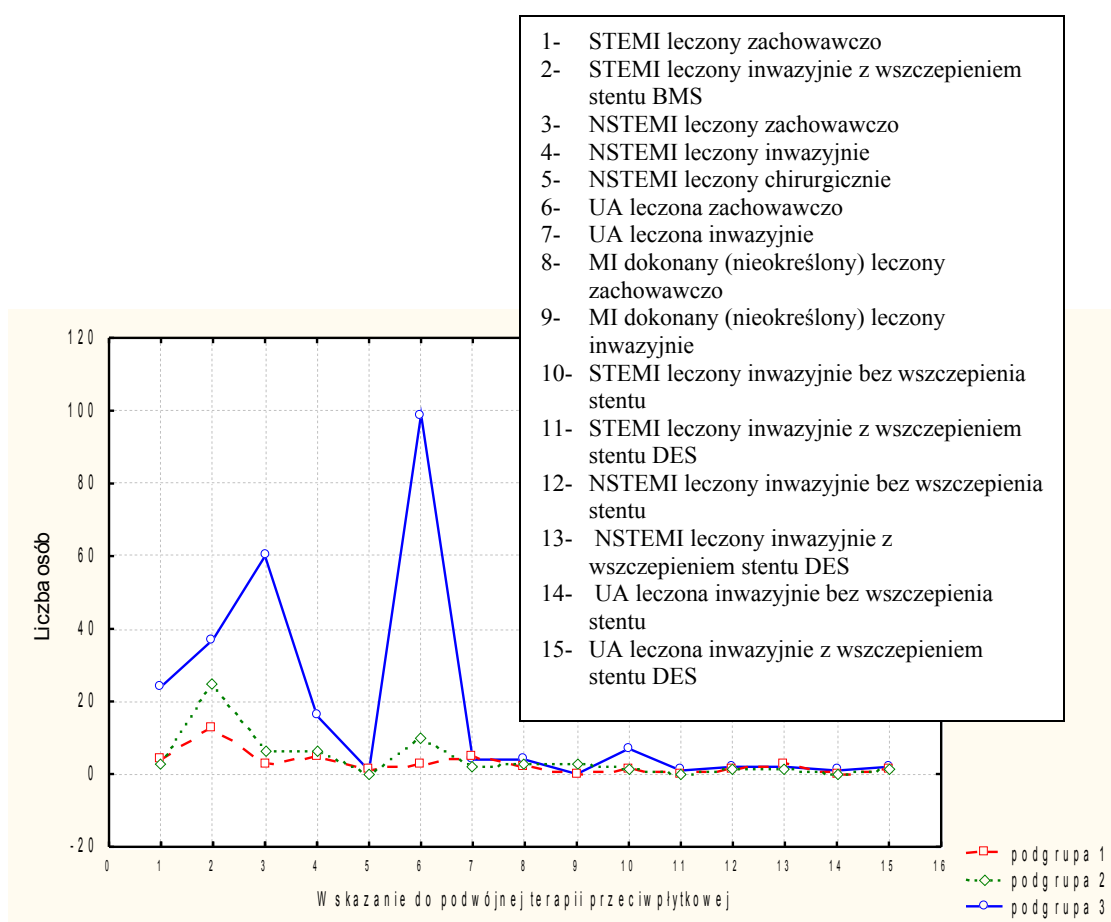
- Inhibitory receptora płytkowego GP IIb/IIIa zastosowano u 2 chorych (4,76%) w podgrupie 1, u 4 chorych (6,45 %) w podgrupie 2 oraz u 5 chorych (1,92%) w podgrupie 3 – różnica nie była istotna statystycznie (NS) [ryc. 25].



Ryc. 25. Częstość stosowania inhibitora receptora płytkowego GP IIb/IIIa

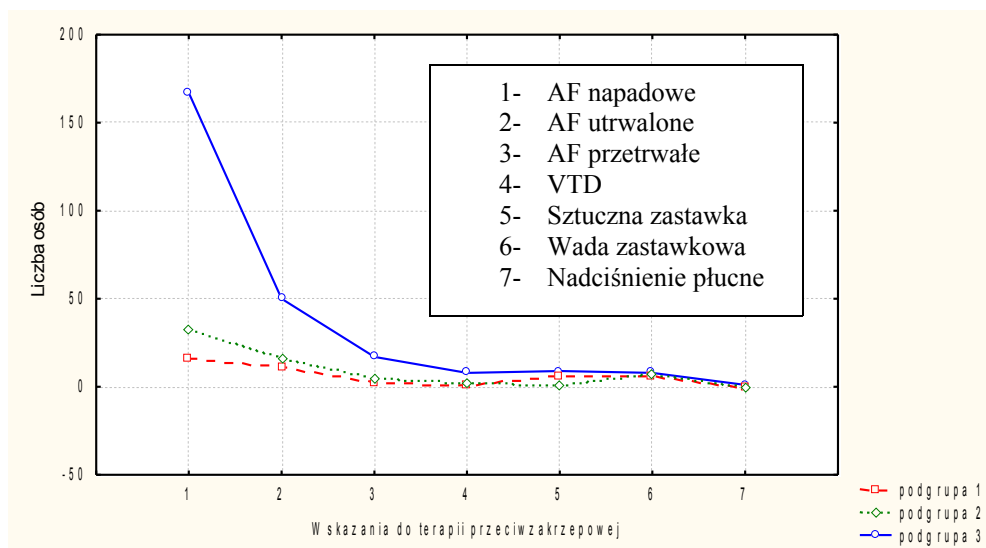
Porównanie przebiegu wewnątrzszpitalnego w badanych podgrupach

- Wśród chorych leczonych podwójną terapią przeciwpłytkową skojarzoną z leczeniem przeciwzakrzepowym (OAC lub LMWH), najliczniejszą grupę stanowili pacjenci ze STEMI leczonym inwazyjnie przy użyciu stentu BMS (odpowiednio - 13 osób - 30,95% w podgrupie 1 oraz 25 osób - 40,32% w podgrupie 2). W podgrupie 3 najwięcej było chorych z niestabilną dusznicą bolesną leczoną zachowawczo (99 osób - 37,93%) [ryc. 26].



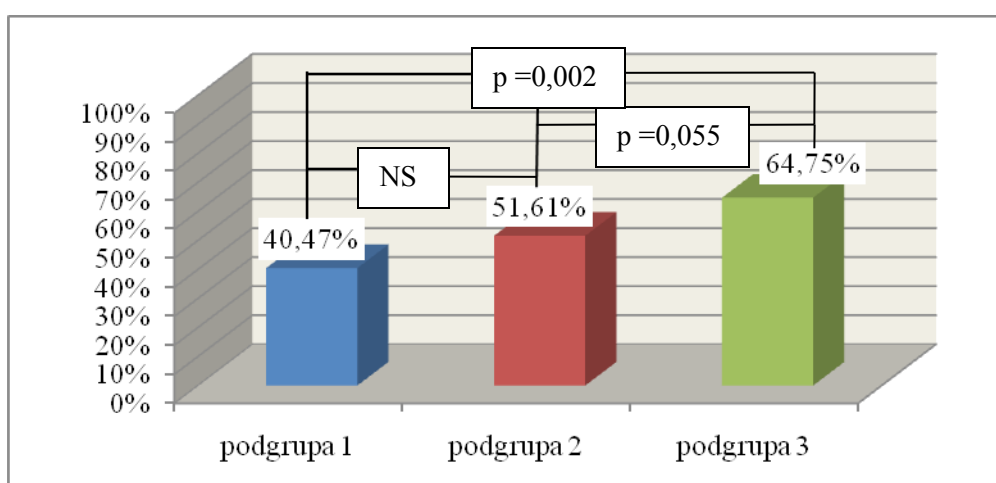
Ryc. 26. Wskazania do podwójnej terapii przeciwplatekowej w podgrupach.

- Najczęstsze wskazanie do terapii doustnym antykoagulantem stanowiło napadowe migotanie przedsionków. W podgrupie 1 było 17 chorych z napadowym AF (40,47%), w podgrupie 2 – 32 chorych (51,61%), a w podgrupie 3 – 169 chorych (64,75%) [ryc. 27].



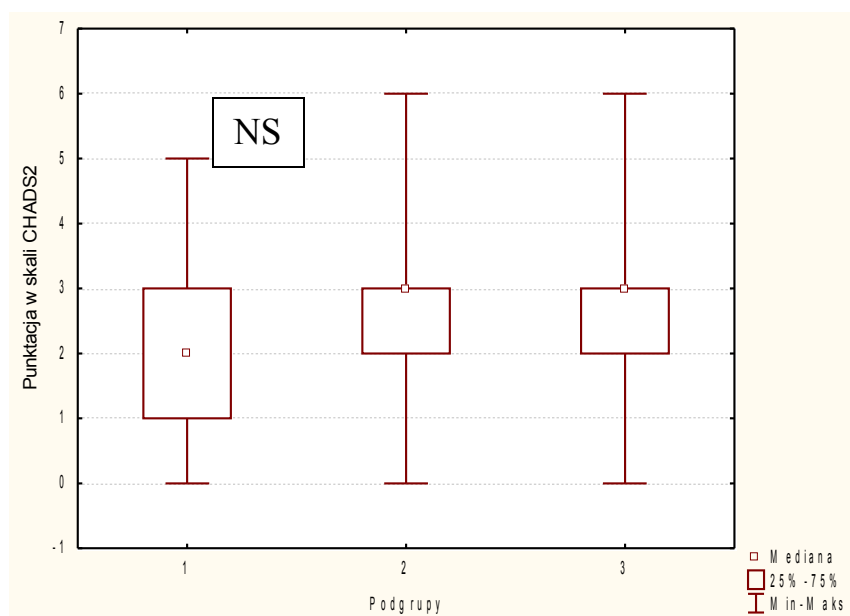
Ryc. 27. Wskazania do przewlekłej antykoagulacji w podgrupach.

Napadowe migotanie przedsionków występowało częściej w podgrupie 3 niż w podgrupie 1 ($p = 0,002$). Podgrupa 1 i 2 nie różniły się statystycznie pod względem występowania napadowego AF (NS), natomiast różnica między podgrupą 2 i 3 była na granicy istotności statystycznej ($p = 0,055$) [ryc. 28].



Ryc. 28. Napadowe migotanie przedsionków w podgrupach.

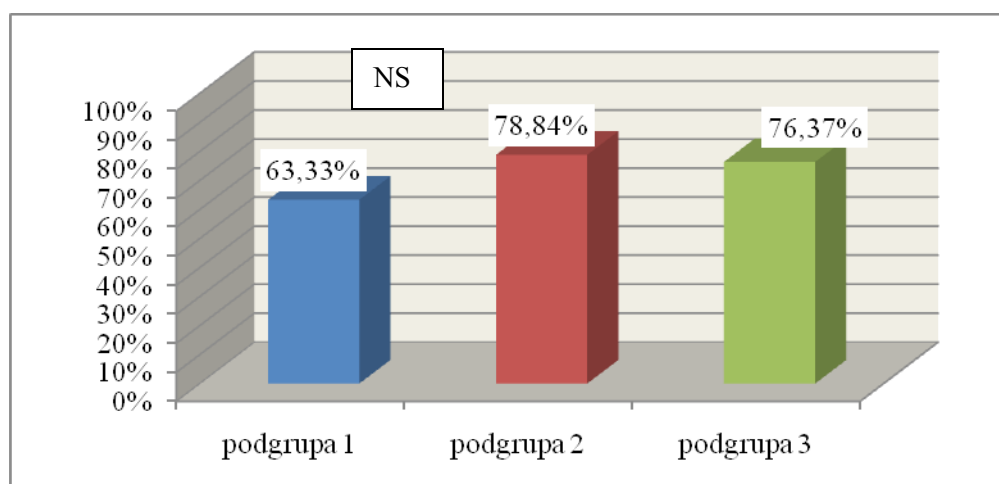
- Wśród pacjentów z rozpoznaniem migotania przedsionków, nie było istotnej statystycznie różnicy w punktacji w skali CHADS2 pomiędzy badanymi podgrupami (NS) [ryc. 29].



Ryc. 29. Punktacja w skali CHADS2 w podgrupach.

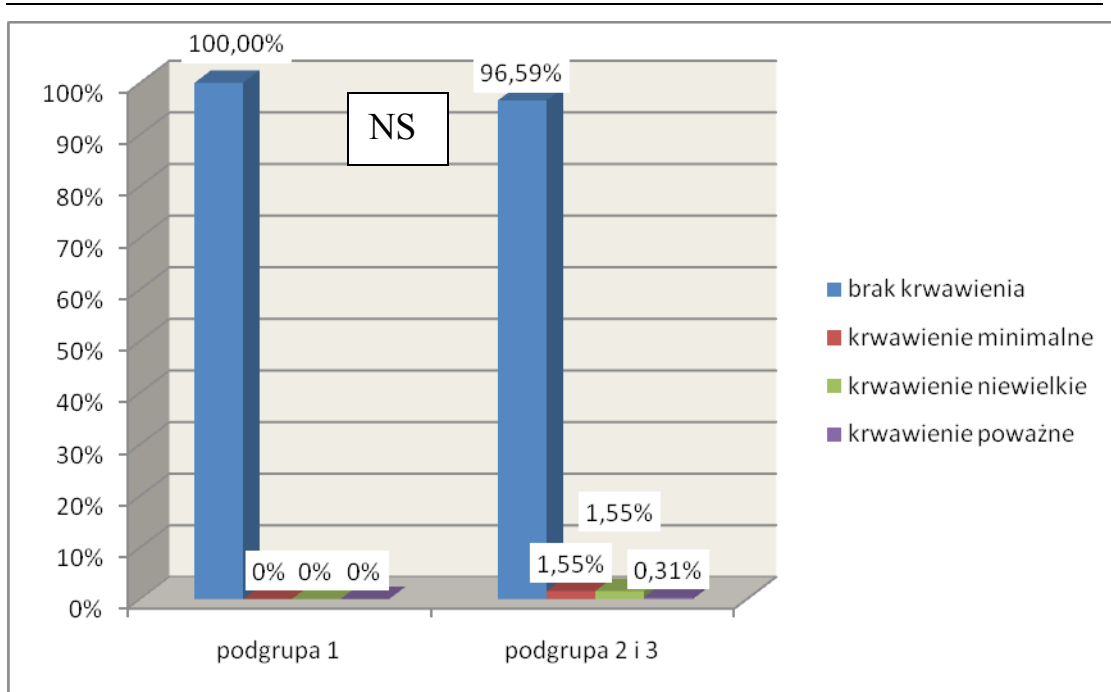
Średnia wartość punktacji w skali CHADS2 w podgrupie 1 wynosiła 1,96; w podgrupie 2 - 2,42; natomiast w podgrupie 3 - 2,54.

Co najmniej 2 punkty w skali CHADS2 spośród pacjentów z AF uzyskało 19 chorych (63,33%) w podgrupie 1; 41 chorych (78,84%) w podgrupie 2 oraz 181 chorych (76,37%) w podgrupie 3. Różnice nie były istotne statystycznie (NS) [ryc. 30].



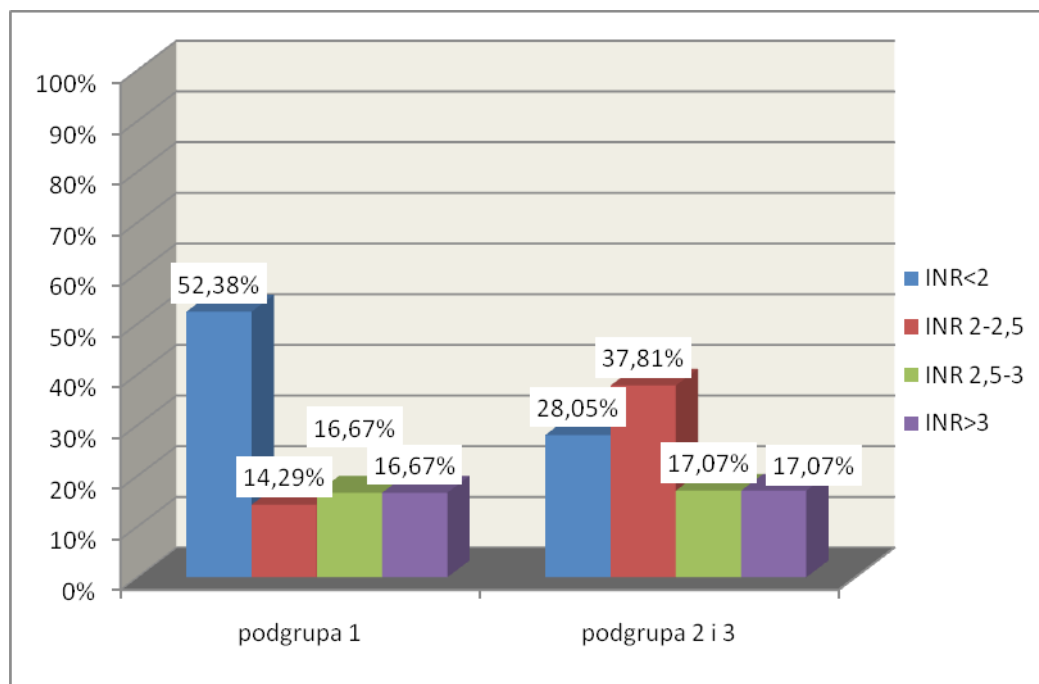
Ryc. 30. Punktacja w skali CHADS2 ≥ 2 w podgrupach.

- Nie zaobserwowano zależności między zastosowaniem potrójnej terapii a częstością występowania powikłań krwotocznych w trakcie hospitalizacji (NS). U żadnego z pacjentów stosujących potrójną terapię nie stwierdzono takiego powikłania. Zarówno krwawienie minimalne jak i niewielkie obserwowano u 5 osób (1,55%) z grupy chorych nieotrzymujących potrójnej terapii. Krwawienie poważne wystąpiło u 1 osoby (0,31%) nieotrzymującej potrójnej terapii [ryc. 31].

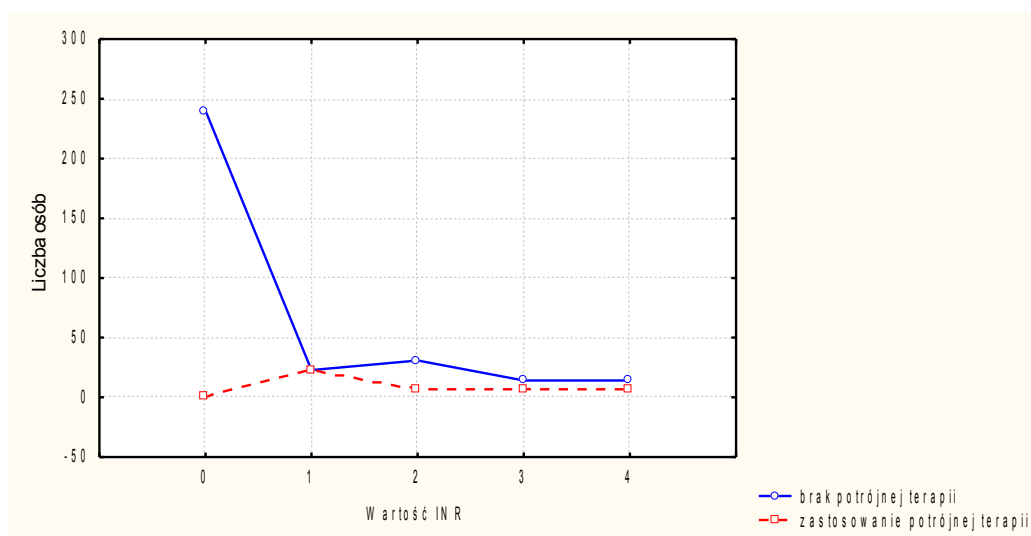


Ryc. 31. Częstość występowania powikłań krwotocznych podczas hospitalizacji w podgrupach.

- Wśród chorych leczonych doustnym antykoagulantem zaobserwowano znaczne wahania wskaźnika INR. W podgrupie 1 ponad połowa chorych (22 osoby tj. 52,38%) miała INR poniżej terapeutycznego poziomu, u 6 chorych (14,29%) wskaźnik wynosił 2 - 2,5; a INR w przedziałach między 2,5 a 3 oraz > 3 stwierdzono u 7 chorych (16,67%) w każdym przedziale. W podgrupie chorych nieotrzymujących potrójnej terapii, ale wymagających oznaczania INR z uwagi na stosowane leczenie - 31 chorych (37,80%) miało INR między 2 a 2,5, 23 chorych (28,05%) miało INR < 2, 14 osób (17,07%) - w przedziale 2,5 - 3 i 14 osób (17,07%) - INR powyżej 3 [ryc. 32, 33].



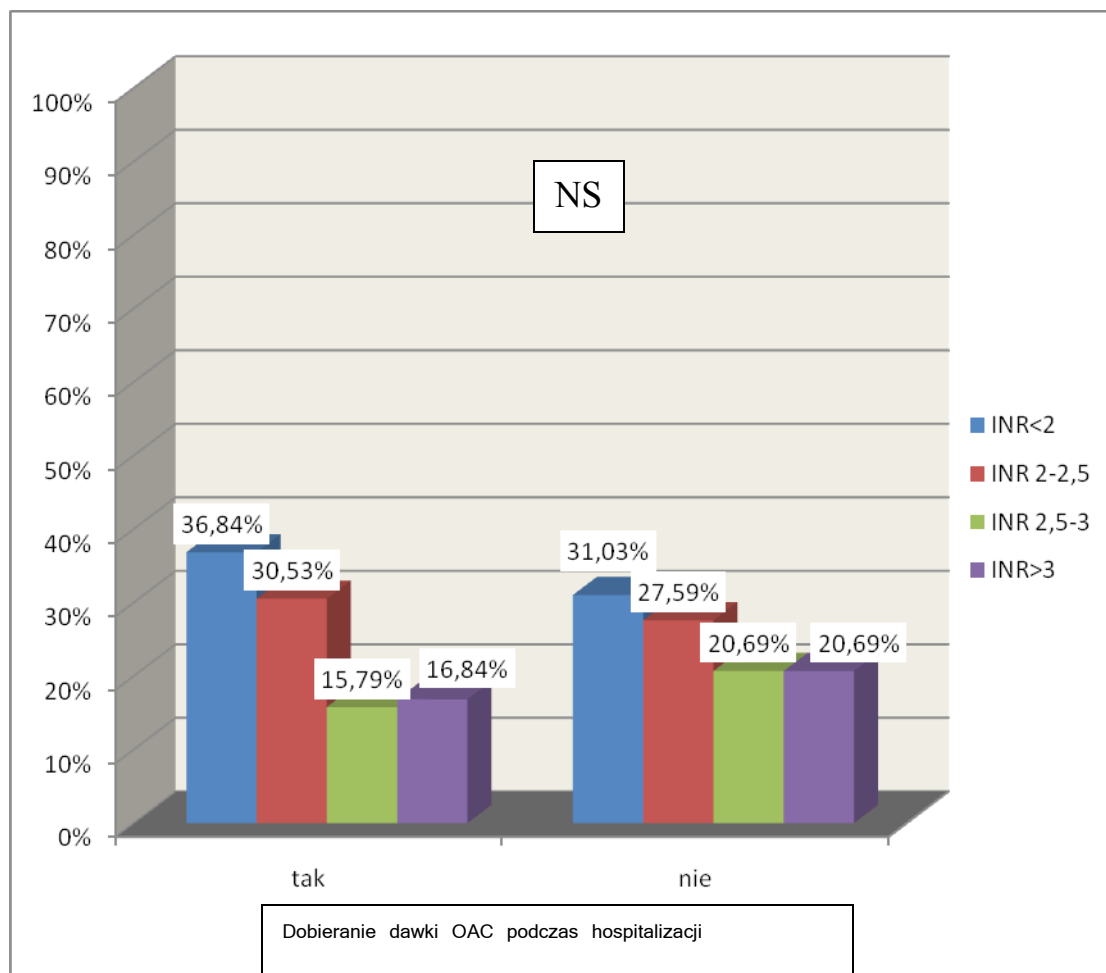
Ryc. 32. Poziom INR w badanych podgrupach.



Ryc. 33. Poziom INR w badanych podgrupach.

W przypadku nieterapeutycznego poziomu INR przy wypisie ze szpitala uwzględniano fakt dobierania dawki OAC podczas hospitalizacji. Wartość INR poza poziomem terapeutycznym występowała jednak z podobną częstością u pacjentów, u

których dawkę doustnego antykoagulantu ustalano w trakcie pobytu w szpitalu jak i u pacjentów z wcześniej dobraną dawką (NS) [ryc. 34].



Ryc. 34. Odsetek chorych mających dobraną dawkę OAC podczas hospitalizacji w badanych podgrupach.

Czynniki wpływające na zaniechanie zastosowania potrójnej terapii

- Spośród prognostycznych czynników ryzyka wystąpienia krwawienia, istotnie statystycznie związane z odstępniem od zastosowania podwójnej terapii przeciwplatekowej w skojarzeniu z doustnym leczeniem

przeciwwkrzepowym był wiek > 75 r (p = 0,036; OR 2,26). Czynnikiem związanym istotnie statystycznie z zastosowaniem potrójnej terapii było leczenie PCI (p < 0,001; OR 0,24) [tabela VI].

Tabela VI. Analiza wpływu czynników prognostycznych wystąpienia krwawienia na odstąpienie od potrójnej terapii.

	OR	p
Wiek > 75 r	2,26	0,036
Płeć		NS
Krwawienie w wywiadzie		NS
Leczenie PCI	0,24	<0,001
Niewydolność nerek		NS
Zastosowanie Reo-Pro		NS

- Spośród czynników ryzyka sercowo-naczyniowego i chorób współistniejących anemia wpływała istotnie na zaniechanie stosowania potrójnej terapii (p = 0,027; OR 2,56), natomiast CABG i PCI w wywiadzie były czynnikami związanymi istotnie statystycznie z zastosowaniem potrójnej terapii (odpowiednio p = 0,004; OR 0,25 dla CABG oraz p = 0,004; OR 0,43 dla PCI) [tabela VII].

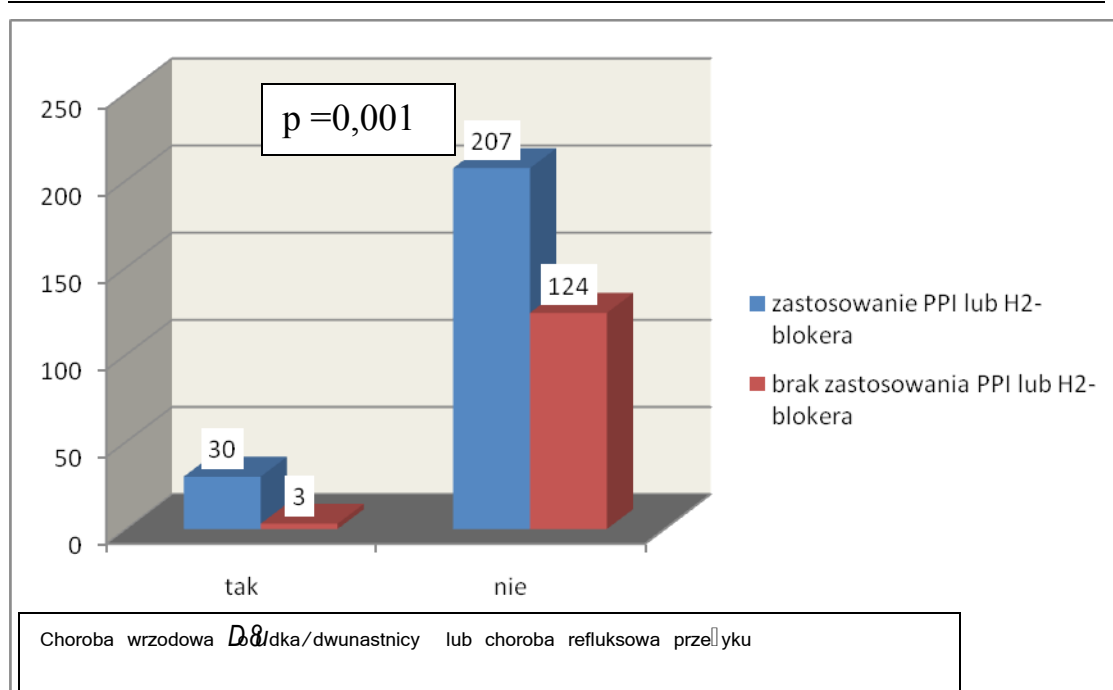
Tabela VII. Analiza wpływu czynników ryzyka sercowo-naczyniowego oraz chorób współistniejących na odstąpienie od potrójnej terapii.

	OR	p
--	----	---

Nadciśnienie tętnicze		NS
Zaburzenie lipidowe		NS
Palenie tytoniu		NS
Przebyty zawał serca		NS
Przebyty udar mózgu		NS
PCI w wywiadzie	0,43	0,004
CABG w wywiadzie	0,25	0,004
Cukrzyca		NS
Niewydolność serca		NS
Anemia	2,56	0,027
Choroba wrzodowa żołądka/dwunastnicy lub GERD		NS

Profilaktyka krwawienia przy pomocy IPP lub H2-blokera

Inhibitory pompy protonowej (ang: proton pump inhibitor – PPI) celem profilaktyki wystąpienia krwawienia częściej stosowano u pacjentów ze zdiagnozowaną chorobą wrzodową żołądka/dwunastnicy lub chorobą refluksową przełyku niż u pacjentów bez takiego rozpoznania ($p = 0,001$) [ryc. 35].



Ryc. 35. Liczba chorych leczonych PPI lub H2-blokerem w zależności od obecności choroby wrzodowej żołądka/dwunastnicy lub GERD.

Dyskusja

Stosowanie potrójnej terapii – zalecenia a rzeczywistość

Spośród pacjentów hospitalizowanych w 2008 roku w krakowskich ośrodkach kardiologicznych z powodu ostrego zespołu wieńcowego, 16% (tj. 365 osób) miało wskazania do stosowania skojarzenia podwójnej terapii przeciwplatekowej z doustnym antykoagulantem. Świadczy to o znaczącej skali problemu. Według danych z ogólnopolskiego rejestru ostrych zespołów wieńcowych PL-ACS rocznie hospitalizujemy w naszym kraju 140000 chorych z ACS tj. blisko 4000 chorych na milion mieszkańców [89]. Ekstrapolując własne wyniki można przyjąć, że w populacji polskiej liczba chorych z ACS wymagających stosowania podwójnego leczenia przeciwplatekowego skojarzonego z doustnym antykoagulantem wynosi około 22400 osób rocznie.

W przedstawionej pracy stwierdzono dużą różnorodność i dowolność w wyborze modelu terapii u pacjentów po przebytym ostrym zespole wieńcowym z jednoczesnymi wskazaniami do leczenia przeciwkrzepliowego. Podobne wnioski wynikają z wcześniej przeprowadzonych badań. Do większości z nich kwalifikowano jednak pacjentów tylko po PCI, zarówno w przebiegu ostrych zespołów wieńcowych jak i stabilnej dusznicy bolesnej. Objęcie analizą chorych z ACS leczonych zarówno inwazyjnie jak i zachowawczo w prezentowanej pracy, miało na celu ukazanie polskich realiów leczenia wszystkich chorych z ostrym zespołem wieńcowym.

W opublikowanym w 2009 roku badaniu APEX-AMI objęto analizą 5745

pacjentów z zawałem mięśnia serca z uniesieniem odcinka ST oraz z migotaniem przedsionków. Nowy napad arytmii wiązał się z istotnym zwiększeniem częstości występowania wstrząsu kardiogenego, niewydolności krążenia, udaru mózgu i wzrostem 90-dniowej śmiertelności. Aż 55% pacjentów z AF nie otrzymało leczenia przeciwkrzepliowego, choć wykazano, że zastosowanie warfaryny wiązało się z obniżeniem śmiertelności w obserwacji 90-dniowej oraz redukcją ryzyka wystąpienia udaru mózgu. Jedynie 5,1% chorych po wszczepieniu stentu do tętnicy wieńcowej wypisano z zaleceniem stosowania potrójnej terapii. W pracy własnej ok. 11,50% pacjentów otrzymało takie leczenie. Paradoksalnie w badaniu APEX-AMI pacjenci z najwyższym ryzykiem wystąpienia udaru mózgu (z punktacją w skali CHADS2 > 2) najrzadziej otrzymywali OAC [90]. Podobną zależność stwierdzono we własnej analizie – aż 169 osób (70,12%) z AF nie otrzymało acenokumarolu ani warfaryny, pomimo co najmniej 2 punktów w skali CHADS2.

Rossini i wsp. oceniali długoterminowe skutki zastosowania potrójnej terapii u pacjentów po stentowaniu naczyń wieńcowych analizując częstość krwawień lub poważnych incydentów sercowych w porównaniu z grupą kontrolną stosującą podwójną terapię przeciwplatekową. Spośród 1678 osób po zabiegu wszczepienia stentu, 118 (7%) wymagało dodatkowo terapii przeciwkrzepliowej. Odsetek ten jest mniejszy niż we własnym badaniu (16,02%), jednak autorzy wykluczyli osoby po implantacji sztucznej zastawki. 64 pacjentów wypisano z zaleceniem potrójnej terapii, z tej grupy 34-ech zażywało przewlekłe OAC od ponad 1 miesiąca przed hospitalizacją. U kolejnych 38 pacjentów wskazania do potrójnej terapii wystąpiły 42±33 dni po wypisie. Podsumowując, spośród 118 pacjentów wymagających stosowania potrójnej terapii, 102 osoby (86,4%) otrzymały potrójną terapię. 16 osób (13,6%) nie zakwalifikowano do badania, gdyż nie spełniały one kryteriów

włączenia. Tak wysoki odsetek pacjentów otrzymujących TT wynikał z założeń autorów tej prospektywnej pracy, które zakładały zastosowanie potrójnej terapii u wszystkich pacjentów mających wskazania do takiego leczenia [35]. W analizie własnej jedynie 11,50% pacjentów kwalifikujących się do potrójnej terapii takie leczenie otrzymało, lecz miała ona charakter retrospektywny, a jednym z celów było określenie odsetka chorych ze wskazaniami do TT, u których rzeczywiście ją zastosowano. Najczęstszym wskazaniem do powyższego leczenia w badaniu Rossiniego było migotanie przedsionków (66,6%), rzadziej występowały: skrzeplina w lewej komorze (17,6%), tętniak lewej komory (4,9%), zatorowość płucna (4,9%) i inne (5,8%). Średni czas stosowania potrójnej terapii wynosił 157 ± 134 dni (od 30 do 540) [35]. W badaniu własnym najczęstsze wskazanie do terapii przeciwkrzepliwej stanowiło napadowe migotanie przedsionków (59,72%), następnie utrwalone AF (21,37%) oraz wada zastawkowa ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia incydentów zakrzepowo-zatorowych (7,67%). Rzadziej obserwowano przetrwałe AF (6,30%), stan po implantacji sztucznej zastawki (5,75%), żylną chorobę zakrzepowo-zatorową (3,84%) czy nadciśnienie płucne (1,64%). Natomiast u 23 pacjentów (6,30%) występowało więcej niż jedno wskazanie do przewlekłej antykoagulacji.

Rogacka i wsp. przeanalizowali dane 127 pacjentów po wykonaniu PCI (w przebiegu ACS lub stabilnej dusznicy bolesnej) i wypisanych z zaleceniem stosowania potrójnej terapii. Charakterystyka kliniczna przedstawiała się następująco: 24% osób miało cukrzycę; 46,4% hyperlipidemię; 66,9% nadciśnienie tętnicze; 74% wielonaczyniową chorobę wieńcową; 35,4% wywiad rodzinny w kierunku choroby niedokrwiennej serca; 53,5% MI w wywiadzie; 37,8% PCI w wywiadzie; 30,7% CABG w wywiadzie; 6,3% było palaczami tytoniu. Średni wiek wynosił 69,9 lat, a średnia EF $44,9 \pm 13,2\%$ [36]. Dla porównania w prezentowanej

pracy najczęściej obserwowanymi czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego oraz chorobami współistniejącymi były nadciśnienie tętnicze (79,73%), zaburzenia lipidowe (63,01%) oraz niewydolność serca (45,75%). Cukrzyca występowała w 36,44%, palenie tytoniu w wywiadzie w 36,16%, zawał serca w wywiadzie w 32,88%, anemia w 33,42%, udar mózgu w wywiadzie w 14,52%, zabieg PCI w wywiadzie w 12,88%, zabieg CABG w wywiadzie w 6,85% oraz choroba wrzodowa żołądka/dwunastnicy lub refluksowa przełyku w 9,04%. Średni wiek był nieco wyższy i wynosił 73,2 lat, a średnia EF była porównywalna i wynosiła $45,67 \pm 15,05\%$.

W analizie Rogackiej i wsp. podwójne leczenie przeciwplatekcyjne było zalecane przynajmniej przez 1 miesiąc po wszczepieniu BMS i 6-12 miesięcy po wszczepieniu DES. Rzeczywisty czas stosowania potrójnej terapii wynosił średnio $5,6 \pm 4,6$ miesięcy, co jest stosunkowo długim okresem w porównaniu do innych badań. Znamienne dłużej utrzymano to leczenie w grupie leczonej DES ($7,7 \pm 3,6$ vs. $3,1 \pm 3,6$ miesięcy). W trakcie 21-miesięcznej obserwacji u wszystkich pacjentów utrzymano INR na optymalnym terapeutycznym poziomie, który różnił się w zależności od rodzaju wskazania do OAC. Grupa z wszczepionym DES nie różniła się pod względem charakterystyki klinicznej od grupy z implantowanym BMS, poza częstszym występowaniem niestabilnej dusznicy bolesnej (32,1% w grupie DES vs 15,5% w grupie BMS). Najczęstszym wskazaniem do leczenia OAC było migotanie przedsionków (59,1%). U pacjentów z AF średnia punktacja w skali CHADS2 wynosiła 1,79 [36]. We własnej analizie pacjenci z AF obciążeni byli wyższym ryzykiem wystąpienia incydentów zakrzepowo-zatorowych. Średni wynik punktacji w skali CHADS2 wynosił 2,49.

Lip i wsp. objęli retrospektywną analizą 1234 pacjentów po PCI wykonywanej planowo lub w przebiegu ACS w latach 2000-2005. U 35 osób występowało migotanie przedsionków kwalifikujące do zastosowania potrójnej terapii. Były to osoby w średnim wieku 71 lat, spośród nich 22 chorych (62,9%) miało wywiad choroby wieńcowej, 12 (34,3%) miało cukrzycę, a 23 (65,7%) – nadciśnienie tętnicze. Przed przyjęciem do szpitala AF występowało u 19 pacjentów. W tej grupie 11 pacjentów zażywało warfarynę, 5 kwas acetylosalicylowy, 2 kłopidogrel, a jeden pozostawał bez jakiegokolwiek profilaktyki incydentów zatorowych. Wszystkim pacjentom odstawiono OAC przed zabiegiem PCI, a 65,7% otrzymało przy przyjęciu heparynę drobnocząsteczkową w skojarzeniu z ASA i kłopidogrelem. Przy wypisie ze szpitala 25 pacjentom zalecono stosowanie podwójnej terapii przeciwplatekowej (71,4 %), 6 pacjentom potrójną terapię (17,1%), 2 pacjentom kłopidogrel (5,7%), 2 pacjentom warfarynę wraz z jednym lekiem przeciwplatekowym (5,7%). W dalszej kontroli ambulatoryjnej postępowanie było niejednorodne: 10 (28,6%) pacjentów otrzymało zalecenie kontynuacji kłopidogrelu przez rok w skojarzeniu z bezterminowym zażywaniem ASA, 4 (11,4%) pacjentów otrzymało zalecenie bezterminowego zażywania podwójnej terapii przeciwplatekowej, natomiast u 8 (22,9%) w przeciągu roku jeden z leków przeciwplatekowych był zamieniony na warfarynę [82].

Do retrospektywnej analizy przeprowadzonej przez Karjalainen i wsp. zakwalifikowano 239 pacjentów ze wskazaniami do przewlekłej antykoaguloterapii (migotanie przedsionków, wszczepiona sztuczna zastawka, zatorowość żylna w wywiadzie i inne), u których wykonano PCI w przebiegu ACS lub stabilnej duszniczy bolesnej. Przewlekłe migotanie przedsionków było najczęstszym wskazaniem do OAC (70%). Stenty pokrywane lekami wszczepiono u 40% pacjentów. Był to

wysoki odsetek w porównaniu z własnymi wynikami, gdzie DES zastosowano jedynie u 7,75% pacjentów, BMS u 82,39% pacjentów, natomiast angioplastykę balonową u 9,86% pacjentów. W badaniu Karjalainen 48,4% pacjentów po implantacji stentu otrzymywało potrójną terapię, u 15,5% odstąpiono od kontynuacji podawania OAC stosując skojarzone leczenie ASA i kłopidogrelem, u 20,5% zastosowano leczenie warfaryną i kłopidogrelem, u 15,1% warfaryną i ASA, natomiast u 0,5% monoterapię warfaryną. Czas stosowania kłopidogrelu po implantacji stentu był istotnie krótszy w grupie leczonej trzema lekami (średnio 4,14 miesiąca), przy czym dłuższy po implantacji DES (średnio 5,88 miesiąca) w porównaniu do BMS (średnio 4,09 miesiąca) [31].

W przeprowadzonej w Hiszpanii prospektywnej analizie obejmującej 70 osób po implantacji stentów wieńcowych (po ACS lub w przebiegu stabilnej choroby wieńcowej), przyjmujących przewlekłe OAC, przy wypisie ze szpitala 64,2% pacjentów otrzymało leczenie potrójne, 25,4% skojarzone ASA i kłopidogrelem, 7,5% OAC i kłopidogrel oraz 3% OAC i ASA. Zaniechanie stosowania podwójnej terapii przeciwplatekowej było powszechne w rocznej obserwacji, dotyczyło szczególnie kłopidogrelu, który zalecano u 92,35% pacjentów w pierwszym miesiącu oraz u 43,5% po roku po PCI. Potrójną terapię stosowano u 55,4% pacjentów w pierwszym miesiącu, 32,8% w szóstym miesiącu i u 16,9% po roku od interwencji wieńcowej. Jedynie połowa pacjentów po wszczepieniu DES kontynuowała podwójną terapię przeciwplatekową 6 miesięcy po angioplastyce [34].

W badaniu oceniającym leczenie 426 pacjentów z napadowym (39,9%) i utrwalonym (60,1%) migotaniem przedsionków, u których rozpoznano ACS (STEMI albo NSTEMI) lub wykonywano elektrywną PCI w stabilnej dusznicy bolesnej, u

większości pacjentów z arytmia utrwaloną stosowano potrójną terapię (55,8%), natomiast z napadowym AF - podwójne leczenie przeciwplatekcyjne (49,5%). Najczęstszym wskazaniem do leczenia inwazyjnego był ostry zawał serca bez uniesienia ST (63,8%), jednak powód wykonania PCI nie miał wpływu na wybór leczenia przeciwkrzepliwego zalecanego przy wypisie oraz na prognozę długoterminową. Zalecany czas leczenia u pacjentów stosujących potrójną terapię obejmował 1 miesiąc po wszczepieniu stentu BMS oraz od 3 do 12 miesięcy w przypadku DES. 13 osób otrzymało zalecenie stosowania tiklopidyny w modelu potrójnej terapii. Średni wiek chorych wynosił $71,5 \pm 8,5$ lat, u 40% rozpoznano cukrzycę, u 74,5% nadciśnienie tętnicze, a u 47% niewydolność serca. U 96% pacjentów występował co najmniej 1 czynnik ryzyka wystąpienia powikłań zakrzepowo-zatorowych lub udaru mózgu, a 80% miało co najmniej 2 czynniki ryzyka. 93% osób otrzymało ≥ 1 punktu w skali CHADS₂, a 69% ≥ 2 [33]. W badaniu własnym uzyskano podobny wynik: dwa lub więcej punktów w skali CHADS₂ stwierdzono u 241 pacjentów, co stanowiło 75,55% wszystkich chorych z AF.

Retrospektywna analiza porównująca 107 pacjentów otrzymujących potrójną terapię po PCI z grupą kontrolną 107 pacjentów leczonych podwójną terapią przeciwplatekową ujawniła, iż osoby otrzymujące pełne leczenie były młodsze i częściej obciążone nadciśnieniem tętniczym. U nich również przedwcześnie przerywano leczenie kłopidogrelem (w 8%) oraz pochodną kumaryny (w 6%) [27].

Znaczącą liczbę chorych z ACS wymagających potrójnej terapii (800 osób), przedstawiono w rejestrze GRACE. Byli to głównie mężczyźni (561 tj. 70,1%), z cukrzycą (179 osób tj. 22,4%), nadciśnieniem tętniczym (460 osób tj. 57,5%),

hyperlipidemią (401 osób tj. 50,1%), zawałem serca w wywiadzie (117 osób tj. 14,6%), niewydolnością serca (89 osób tj. 11,1%). U 489 pacjentów (61,1%) zdiagnozowano STEMI, u 184 (23%) NSTEMI, natomiast u 127 (15,9%) UA. Najczęstsze wskazanie do antykoagulacji stanowiło migotanie lub trzepotanie przedsionków wśród osób przyjmujących przed przyjęciem warfarynę oraz rozległy zawał ściany przedniej u osób, u których wdrożono OAC podczas hospitalizacji. Stwierdzono, iż 580 osób (73%) otrzymało zalecenie skojarzonego leczenia warfaryną i podwójną terapią przeciwplatekową, a 220 osób (28%) leczonych było warfaryną i jednym lekiem przeciwplatekowym (w 107 przypadkach była to aspiryna, a w 113 pochodna tienopiryny). Porównując różne regiony świata, w największym odsetku leczenia potrójną terapią byli chorzy w USA (83%). W pozostałych rejonach świata proporcje chorych otrzymujących potrójną terapię i skojarzenie jednego leku przeciwplatekowego z OAC były zbliżone (w Europie było to 66% i 34% odpowiednio w pierwszej i drugiej grupie). Regionalne zróżnicowanie dotyczące stosowania określonego modelu terapii odzwierciedla różnice w systemach zdrowotnych, wpływ czynników ekonomicznych i społecznych (np. w Australii i Azji zdecydowanie częstsze stosowanie tiklopidyny w połączeniu z warfaryną) [32].

W analizie własnej jedynie 11,50% pacjentów kwalifikujących się do potrójnej terapii takie leczenie otrzymało, co jest znamienne niższym odsetkiem w porównaniu z innymi krajami, gdzie przeciętny odsetek stosowania potrójnej terapii wahał się między 17,1% a 86,4% (w rejestrze GRACE było to 73%). W większości cytowanych badań brali udział zarówno pacjenci z rozpoznaniem ACS jak i stabilnej dusznicy bolesnej leczonej PCI, zaś prezentowane badanie obejmuje jedynie chorych po ACS, najbardziej zagrożonych wystąpieniem zarówno zdarzeń niedokrwienych jak i krwawienia. U tych chorych decyzje terapeutyczne są najtrudniejsze. W

większości przypadków (25,21%) w badaniu własnym nie określono czasu stosowania podwójnej terapii przeciwplatekowej. Natomiast jedynie u 22,74% zalecono stosowanie skojarzenia ASA i kłopidogrelu przez 12 miesięcy, okres uznawany w obowiązujących wytycznych towarzystw kardiologicznych za optymalny. Wśród chorych, u których nie określono czasu stosowania podwójnej terapii przeciwplatekowej, najwięcej było pacjentów z niestabilną dusznicą bolesną leczoną zachowawczo (30,43%). Odrębnym problemem pozostaje rzeczywisty czas stosowania rekomendowanej terapii przez pacjentów. Wyniki projektu Euroaspire, obejmującego chorych po ACS, PCI i CABG dowodzą, iż terapia przeciwplatekowa (ASA lub inny lek przeciwplatekowy) jest stosowana przez 87% pacjentów w Polsce [91]. Brakuje analogicznych danych odnośnie stosowania potrójnej terapii u pacjentów jej wymagających. Z analizy dużych randomizowanych rejestrów i badań (GRACE, CRUSADE) wynika jednak, że na przestrzeni kolejnych lat odnotowuje się systematyczny wzrost stosowania leków rekomendowanych w ostrych zespołach wieńcowych (w tym leków przeciwplatekowych i przeciwkrzepliwych), co przekłada się na zmniejszenie występowania wewnątrzszpitalnej śmiertelności, wstrząsu kardiogenego, powtórnego zawału serca i niewydolności serca u pacjentów z ACS [92,93].

Grupa pacjentów wymagająca stosowania potrójnej terapii była w średnim wieku 73,2 lat, w 79,73% przypadków obciążona nadciśnieniem tętniczym. Kolejne czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego to zaburzenia lipidowe (u 63,01%) oraz niewydolność serca (u 45,75%). Średnia frakcja wyrzutowa w badanej grupie wynosiła 45,67%. Taka charakterystyka kliniczna jest porównywalna z badaniami cytowanymi powyżej, obejmującymi chorych ze wskazaniami do TT [33,36,82]. W badaniu własnym spośród prognostycznych czynników wystąpienia krwawienia,

najczęściej występowała płeć żeńska (52,88% badanej populacji), wiek >75 lat (45,75%) oraz niewydolność nerek (u 42,74% pacjentów). W pracy nie przeprowadzono porównania czynników ryzyka sercowo-naczyniowego u chorych mających wskazania do TT z chorymi bez takich wskazań, gdyż nie było to jej celem. Należy jednak podkreślić, że chorzy po ostrym zespole wieńcowym wymagający TT są bardziej obciążeni tymi czynnikami w porównaniu z pacjentami z różnymi postaciami choroby niedokrwiennej serca, ale bez wskazań do przewlekłej antykoagulacji. Potwierdzają to wyniki badania Euroaspire, które obejmowało niewyselekcjonowaną populację chorych z chorobą niedokrwinną serca po CABG, PCI lub ACS (również na terenie Krakowa), wyniki rejestru GRACE i PL - ACS, które obejmowały chorych tylko po ACS [91,94,95]. W polskiej populacji pacjentów biorących udział w badaniu Euroaspire nadciśnienie tętnicze występowało u 48% chorych (w rejestrze GRACE u 52 - 66% w zależności od typu ACS, w badaniu PL-ACS u 60,9 - 80,2% w zależności od typu ACS, a w prezentowanej pracy u 79,73%); cukrzyca u 15% chorych w badaniu Euroaspire (w rejestrze GRACE u 21 - 28% w zależności od typu ACS, w badaniu PL-ACS u 19,1 - 28% w zależności od typu ACS, a w prezentowanej pracy u 36,44%); natomiast hipercholesterolemia w 64% (w rejestrze GRACE u 38 - 54% w zależności od typu ACS, w badaniu PL-ACS u 60,9 - 80,2% w zależności od typu ACS, a w prezentowanej pracy u 63,01%). Średni wiek chorych wymagających TT w prezentowanym badaniu był również wyższy i wynosił 73,2 lat (u chorych po ACS w rejestrze GRACE wynosił 65 – 68 lat w zależności od typu ACS, w badaniu PL-ACS 63,5 – 67,2 lat w zależności od typu ACS). U pacjentów ze wskazaniami do potrójnej terapii w pracy własnej niewydolność serca występowała u 45,75% (w badaniu PL-ACS u 5,5 – 12,1% w zależności od typu ACS), a udar w wywiadzie u 14,52% (w badaniu PL-ACS u 2,9 – 4,6% w zależności

od typu ACS). W porównywanych populacjach chorych nie było istotnych różnic w częstości występowania pozostałych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego tj. przebyty zawał serca, palenie tytoniu, PCI czy CABG w wywiadzie [91,94,95].

Wśród pacjentów wymagających TT w pracy własnej, najczęstsze wskazanie do terapii przeciwkrzepliwej stanowiło napadowe migotanie przedsionków (59,72%), podobnie jak w większości omawianych badań. Również po uwzględnieniu różnych wskazań do terapii przeciwplatekowej tj. STEMI, NSTEMI, UA czy MI dokonany (o nieokreślonym statusie), w każdej z powyższych grup najczęstszym wskazaniem do OAC było napadowe AF. Wśród pacjentów z migotaniem przedsionków, większość chorych mieściła się w grupie umiarkowanego ryzyka wystąpienia udaru mózgu (2-3 punkty w skali CHADS₂), podobnie jak w dużych cytowanych powyżej badaniach przeprowadzonych na podobnej populacji chorych. Średni uzyskany wynik w skali CHADS₂ w badanej grupie wynosił 2,49.

Wskazaniem do podwójnego leczenia przeciwplatekowego najczęściej była niestabilna dusznica bolesna leczona zachowawczo (30,68%) oraz zawał serca z uniesieniem odcinka ST leczony inwazyjnie z implantacją BMS (20,82%). Dane te trudno porównywać z wcześniejszymi analizami, gdyż w większości kwalifikowano do nich osoby po leczeniu inwazyjnym, zarówno w przebiegu ACS jak i stabilnej dusznicy bolesnej. Z jednej strony wybór właśnie tej grupy pacjentów do badań klinicznych tłumaczy fakt największego zagrożenia wystąpienia incydentami niedokrwinnymi u chorych z ACS leczonym inwazyjnie. Z drugiej jednak strony, nasza praca ukazuje polskie realia leczenia wszystkich chorych z ACS, biorąc pod uwagę również chorych zakwalifikowanych do leczenia zachowawczego.

U większości osób zrezygnowano z doustnego antykoagulantu – 35,07% pacjentów

otrzymało leczenie złożone z ASA i pochodnej tienopirydyny; 16,98% z ASA, kłopidogrelu, i LMWH; a 15,07% z ASA i acenokumarolu. Takie postępowanie można tłumaczyć faktem, że najczęściej podawanym powodem zaniechania zastosowania potrójnej terapii był brak możliwości współpracy z pacjentem determinujący właściwe i bezpieczne stosowanie doustnej antykoagulacji. Wiadomo również, na podstawie rejestru CRUSADE, iż kardiologzy częściej biorą pod uwagę ryzyko związane z krwawieniem niż z incydentami zakrzepowo-zatorowymi, co może rzutować na częstsze odstawienie OAC [96]. Obawa związana z ryzykiem krwawienia w powyższym badaniu podyktowana była głównie wyższymi kosztami związanymi z dłuższym pobytem w szpitalu oraz wykonywaniem transfuzji krwi w przypadku wystąpienia powikłań krwotocznych. Najbezpieczniejszym i najrozsądniejszym rozwiązaniem problemu wydaje się być indywidualizacja decyzji co do dalszego leczenia u każdego pacjenta, oparta na ocenie ryzyka zakrzepowo-zatorowego i ryzyka krwawienia. Najlepiej w tym celu posługiwać się prostymi skalami, które w szybki sposób pozwalają w przybliżeniu oszacować to ryzyko (skala CHADS2 do oceny ryzyka zakrzepowo-zatorowego w migotaniu przedsionków, skala opracowana przez Landefeld i wsp. do oceny ryzyka wystąpienia zdarzeń krwotocznych).

Charakterystyka chorych otrzymujących potrójną terapię

W rejestrze GRACE porównywano pacjentów po ACS ze wskazaniami do OAC otrzymujących potrójną terapię (grupa 1) oraz leczenie skojarzone warfaryną i

jednym lekiem przeciwplatekowym (ASA lub pochodną tienopirydyny – grupa 2). Pacjenci nieotrzymujący pełnego leczenia (grupa 2) byli starsi (w średnim wieku 66 lat vs 64 lata), obciążeni wywiadem dusznicy bolesnej (48% vs 39%), rzadziej leczeni heparyną niefrakcjonowaną (62% vs 75%), beta-blokerami (85% vs 92%), antagonistami receptora płytkowego GP IIb/IIIa (49% vs 61%) podczas hospitalizacji. Wyjściowo rzadziej wszczepiano również u nich stenty uwalniające lek antyproliferacyjny (22% vs 28%), natomiast częściej występowało u nich migotanie przedsionków (30% vs 22%) oraz niewydolność serca (30% vs 22%). Nie było zaś statystycznie istotnej różnicy pomiędzy grupami w częstości występowania zawału serca, ponownego niedokrwienia, wstrząsu kardiogennego, poważnego krwawienia podczas hospitalizacji czy zgonów i ponownego zawału serca po 6 miesiącach. W grupie drugiej znamienne częściej obserwowano po 6 miesiącach odstawienie obydwu leków przeciwplatekowych (39% vs 27%), co nie znalazło jednak odzwierciedlenia we wzroście zdarzeń niepożądanych. Analizując dane osób po wszczepieniu DES, nie obserwowano statystycznie istotnej różnicy pomiędzy grupą pierwszą i drugą w występowaniu zgonów, udaru mózgu, powtórnego MI lub PCI po 6 miesiącach [32].

Spośród 426 pacjentów z AF po PCI w przebiegu ACS lub stabilnej dusznicy bolesnej, zrandomizowanych do badania przez Ruiz-Nodar i wsp., 50% osób wypisanych było z zaleceniem stosowania potrójnej terapii. Częściej stwierdzano u nich nadciśnienie tętnicze, przebyty epizod zatorowy i więcej czynników ryzyka wystąpienia udaru mózgu, w porównaniu z leczonymi podwójną terapią przeciwplatekową. W grupie tej, pomimo nieistotnego statystycznie trendu częstszego występowania powikłań krwotocznych (NS), obserwowano zmniejszoną śmiertelność oraz rzadsze występowanie punktów końcowych [33].

W analizie RICO pacjenci po zawale mięśnia serca z uniesieniem odcinka ST przyjmujący OAC w porównaniu z grupą kontrolną ze STEMI niestosującą antykoagulacji, byli starsi, częściej rozpoznawano u nich nadciśnienie tętnicze, cukrzycę, mieli niższą frakcję wyrzutową oraz wyższą klasę Killipa w porównaniu z osobami nieotrzymującymi OAC. W wywiadzie relatywnie częściej stwierdzano u nich przebyty zawał serca, udar mózgu lub miażdżycę obwodową. Równocześnie rzadziej stosowano u nich trombolizę i wykonywano koronarografię, rzadziej stosowano heparynę i leki przeciwplatekcyjne, natomiast częstość zastosowania leków blokujących receptor płytkowy GP IIb/IIIa nie różniła się istotnie między osobami przyjmującymi i nieprzyjmującymi OAC. Częstość wystąpienia arytmii komorowych, wstrząsu kardiogenego i udaru mózgu była zbliżona w obydwu grupach [97].

Celem analizy RIKS-HIA było porównanie pacjentów z rozpoznaniem pierwszego w życiu MI, przyjmujących OAC z powodu AF z grupą kontrolną z wywiadem MI i AF, ale nieotrzymującą antykoagulacji. Spośród 6182 pacjentów z zawałem serca i migotaniem przedsionków, 1848 (30%) otrzymało zalecenie stosowania doustnej terapii przeciwzakrzepowej. Pacjenci przyjmujący OAC byli młodszy, bez przewlekłej choroby płuc, bez demencji, obciążeni wywiadem udaru mózgu lub rewaskularyzacji naczyń wieńcowych. Na zastosowanie OAC nie miały zaś wpływu zmiany w EKG w postaci uniesienia odcinka ST, inwersji załamka T, obecności bloku odnogi pęczka Hisa ani obecność niewydolności serca. U pacjentów otrzymujących OAC częściej stosowano inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę, beta-adrenolityki, naparstnicę oraz statyny [9].

Analizując czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego i choroby współistniejące w prezentowanej pracy nie stwierdzono w większości statystycznych różnic w częstości ich występowania pomiędzy podgrupą chorych, która otrzymała potrójną terapię a podgrupą bez takiej terapii – podobnie jak w pracy Rossiniego [35]. Jedynie frakcja wyrzutowa była znacząco niższa w podgrupie otrzymującej potrójną terapię w porównaniu do podgrupy nieotrzymującej pełnego leczenia ($p = 0,005$), częściej w tej podgrupie notowano również przebyte PCI i CABG. Pomimo, iż powyższe wyniki wskazują na to, że współwystępowanie czynników ryzyka sercowo-naczyniowego i chorób współistniejących nie miało wpływu na zastosowanie lub zaniechanie potrójnej terapii, należy podkreślić, że chorzy po ostrym zespole wieńcowym wymagający TT są znacznie częściej obciążeni tymi czynnikami w porównaniu z pacjentami z chorobą niedokrwienną serca, ale bez wskazań do OAC. Dowodem na to jest przedstawione w poprzednim podrozdziale porównanie wyników własnych z badaniem Euroaspire (obejmującego niewyselekcjonowanych chorych po CABG, PCI lub ACS), z rejestrem GRACE i badaniem PL – ACS (obejmujących chorych tylko po ACS) [91,94,95].

W pracy własnej pacjenci nieotrzymujący optymalnego leczenia byli starsi, większy odsetek chorych w tej grupie przekroczył 75 lat, kobiety stanowiły przeważającą część badanych – taka charakterystyka demograficzna jest porównywalna z wynikami innych badań. Wiek >75 rż i płeć żeńska są uznanymi czynnikami zwiększającymi ryzyko wystąpienia powikłań krwotocznych, co mogło być brane pod uwagę podczas podejmowania decyzji o wyborze terapii przez lekarzy prowadzących. Pacjenci leczeni potrójną terapią statystycznie częściej poddawani byli zabiegowi PCI - największą grupę stanowiły osoby ze STEMI po wszczepieniu stentu BMS.

Wśród pacjentów z rozpoznaniem migotania przedsionków, średni wynik w skali CHADS2 był wyższy u pacjentów nieotrzymujących potrójnej terapii: w podgrupie potrójnej terapii wynosił 1,96; w podgrupie leczonej ASA, kłopidogrelem i LMWH – 2,42; natomiast u pozostałych chorych - 2,54. Nie była to jednak istotna statystycznie różnica, co dowodzi, że stopień ryzyka wystąpienia udaru i innych incydentów zakrzepowo-zatorowych nie miał wpływu na zastosowanie lub rezygnację z potrójnej terapii. Nie było również istotnych statystycznie różnic pomiędzy badanymi podgrupami, jeśli chodzi o liczbę chorych z migotaniem przedsionków, którzy otrzymali co najmniej 2 punkty w skali CHADS2. Niestety nie ma danych na ten temat w dostępnym piśmiennictwie.

Powody zaniechania lub odstawienia potrójnej terapii

W prezentowanej pracy podjęto próbę określenia powodów niezastosowania potrójnej terapii u chorych mających wskazania do takiego leczenia. W literaturze rzadko analizowano to zagadnienie. W ponad połowie przypadków (u 176 pacjentów tj. 54,49%) nie udało się ustalić przyczyn niezastosowania potrójnej terapii. Praca miała jednak charakter retrospektywny, tak więc nie zawsze brak uzasadnienia dla niezastosowania TT wynikał z braku przekonania lekarza co do celowości i skuteczności potrójnej terapii. U wielu chorych mogła to być obawa przed wystąpieniem powikłań krwotocznych, nieodnotowana w historii choroby. Najczęstszym powodem zaniechania TT u chorych, u których określono powód podjęcia takiej decyzji był brak współpracy ze strony pacjenta (u 45 pacjentów

tj.13,93%). Do rozwiązania tego problemu może przyczynić się wprowadzenie nowych leków przeciwkrzepliwych takich jak dabigatran lub riwaroksaban, które nie wymagają systematycznej kontroli laboratoryjnej efektów działania, a tym samym znacznie ułatwiają współpracę pomiędzy lekarzem i pacjentem. Drugim powodem zaniechania lub odstawienia TT był planowany zabieg chirurgiczny, koronarografia lub angioplastyka wieńcowa (u 39 pacjentów - 12,07%). Pozostałe przyczyny (przeniesienie do innego ośrodka z pozostawieniem decyzji dotyczącej dalszego leczenia lekarzowi oddziału, do którego pacjent trafił ostatecznie; wystąpienie przeciwwskazań do któregośkolwiek z zalecanych leków; odroczenie zastosowania OAC do czasu zakończenia stosowania kłopidogrelu) występowały u niewielkiego odsetka chorych. Powikłanie krwotoczne było tylko w 1 przypadku odpowiedzialne za rezygnację z optymalnego modelu terapii. Do pełnej oceny występowania powikłań krwotocznych w trakcie stosowania potrójnej terapii należałoby jednak przeprowadzić co najmniej kilkumiesięczną obserwację pacjentów przyjmujących potrójną terapię.

Zastosowanie potrójnej terapii u pacjentów z AF po PCI, objętych analizą przez Lip i wsp. było relatywnie rzadkie (u 17,1% pacjentów) z uwagi na obawy przed wystąpieniem poważnego krwawienia. W grupie tej nie zanotowano jednak żadnego powikłania krwotoczного w przeciągu miesięcznej obserwacji [82].

W badaniu przeprowadzonym przez Orford i wsp. obejmującym 66 pacjentów po zabiegu PCI ze wskazaniami do przewlekłej antykoagulacji, w 3 przypadkach wstrzymano potrójną terapię. Powodem takiego postępowania było krwawienie związane z uchyłkowatością i polipami w jelicie grubym u jednego pacjenta, krwawienie związane z chorobą wrzodową dwunastnicy u drugiego oraz

niewielki krwotok z nosa, który ustąpił samoistnie w trzecim przypadku. W obydwu przypadkach poważnego krwawienia stwierdzono poziom INR znacznie przewyższający poziom terapeutyczny [25].

Powikłania krwotoczne były również powodem przerwania stosowania potrójnej terapii w retrospektywnej analizie przeprowadzonej przez Khurram i wsp. W konsekwencji w 8% przypadków odstawiono kłopidogrel, a w 6% pochodną kumaryny [27].

Porównując charakterystykę kliniczną grupy chorych kwalifikujących się do potrójnej terapii prezentowaną w obecnej pracy z wynikami badania Euroaspire, GRACE i PL-ACS można wywnioskować, że chorzy po ostrym zespole wieńcowym wymagający TT są bardziej obciążeni czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego i chorobami współistniejącymi niż osoby z chorobą niedokrwinną serca, ale bez wskazań do przewlekłej antykoagulacji [91,94,95]. Pomimo to, w analizie wieloczynnikowej w prezentowanym badaniu, jedynie anemia spośród czynników ryzyka sercowo-naczyniowego i chorób współistniejących wpłynęła istotnie na odstąpienie od terapii trójkowej ($p = 0,027$, OR = 2,56). Natomiast spośród prognostycznych czynników ryzyka wystąpienia krwawienia wiek > 75 rż okazał się czynnikiem wpływającym na odstąpienie od zastosowania podwójnej terapii przeciwplatekowej w skojarzeniu z doustnym leczeniem przeciwzakrzepowym ($p = 0,036$; OR 2,26). W rejestrze GRACE udowodniono również, że pacjenci w podeszłym wieku znacznie rzadziej otrzymują zalecaną optymalną terapię w ACS tj. aspirynę, beta-blokery, statyny, UFH, inhibitory receptora płytkowego GP IIb/IIIa [98]. Co ciekawe, z pozostałych czynników ryzyka wystąpienia krwawienia w prezentowanej pracy leczenie PCI ($p < 0,001$; OR 0,24) było czynnikiem

wpływającym na zastosowanie potrójnej terapii. Niestety brak podobnych analiz uniemożliwia porównanie tych wyników.

Zależność pomiędzy zastosowaniem PPI lub H2-blokera a występowaniem choroby wrzodowej

W dostępnym piśmiennictwie brakuje danych na temat stosowania inhibitorów pompy protonowej lub H2-blokera u pacjentów przyjmujących jednocześnie kwas acetylosalicylowy, pochodną tienopirydyny oraz doustny antykoagulant. W prezentowanej pracy próbowano ustalić, czy leki te stosowane są tylko wtedy, gdy współistnieje choroba wrzodowa, czy niezależnie od jej współistnienia - jako profilaktyka krwawienia przy skojarzonej terapii trzema lekami.

Przedstawiciele Amerykańskich Towarzystw Naukowych rekomendują stosowanie inhibitora pompy protonowej, gdy u pacjenta zalecono:

- podwójną terapię przeciwpłytkową lub
- OAC w połączeniu z leczeniem przeciwpłytkowym lub
- w wywiadzie stwierdzono krwawienie z przewodu pokarmowego lub

-
- test na obecność *Helicobacter pylori* wypadł dodatnio w przypadku współistnienia choroby wrzodowej lub jej powikłań.

Dodatkowo użycie PPI zalecają przy wprowadzaniu leczenia przeciwplatekowego, gdy współistnieje więcej niż jeden z następujących czynników ryzyka:

1. Wiek > 60rż
2. Stosowanie glikokortykosteroidów
3. Dyspepsja
4. Choroba refluksowa przełyku [99]

W obecnej analizie wykazano istotną zależność zastosowania PPI od występowania choroby wrzodowej ($p = 0,001$). Mniejszy odsetek przypadków profilaktycznego zastosowania PPI u pacjentów bez choroby wrzodowej w porównaniu z pacjentami z chorobą wrzodową (62,53% vs 90,9%) może być związany z toczącymi się wówczas badaniami dotyczącymi interakcji między omeprazolem a warfaryną i kłopotogrelem. Udokumentowano także niekorzystny wpływ omeprazolu na działanie warfaryny, polegający na zwiększeniu jej właściwości przeciwkrzepliwych [100]. Ostatnio pojawiło się również kilka doniesień na temat zmniejszenia działania przeciwplatekowego kłopotogrelu przez omeprazol [101,102].

Intensywność leczenia przeciwkrzepliwego

Odrębnym problemem pozostaje odpowiednia intensywność leczenia przeciwwkrzepowego warunkująca z jednej strony skuteczność stosowanej terapii, a z drugiej bezpieczeństwo i uniknięcie powikłań krwotocznych. O tym, jak trudno uzyskać zadowalający efekt, świadczą rozbieżne wyniki badań dotyczące potrójnej terapii.

W prezentowanym badaniu zaobserwowano znaczne wahania wskaźnika INR. W grupie osób przyjmujących OAC w połączeniu z podwójnym leczeniem przeciwplatekowym najwięcej osób (22 tj. 52,38%) miało INR poniżej 2, tylko u 6 osób (14,29%) utrzymano wskaźnik na poziomie między 2 a 2,5, a INR w przedziałach między 2,5 a 3 oraz > 3 obserwowano u 7 osób (16,67%) w każdym przedziale. Nie można tego tłumaczyć faktem, iż u pacjentów z nieterapeutycznym poziomem INR dobieranie odpowiedniej dawki OAC odbywało się podczas hospitalizacji, ponieważ wartość INR poza poziomem terapeutycznym występowała z podobną częstością u pacjentów, u których dawkę doustnego antykoagulantu ustalano w trakcie pobytu w szpitalu jak i u pacjentów z wcześniej dobraną dawką. Może on jednak być związany z większą ostrożnością lekarzy prowadzących związaną z obawą przed wystąpieniem powikłań krwotocznych. Tezę tę potwierdza fakt, iż u osób przyjmujących OAC, ale niestosujących terapii trójlekowej, w większości przypadków notowano INR w przedziale terapeutycznym, z tendencją do niższych wartości tj. 2 - 2,5.

W analizie porównawczej przeprowadzonej przez DeEugenio, wśród osób stosujących potrójną terapię po PCI w przebiegu ACS lub stabilnej dusznicy bolesnej, ze wskazaniami do przewlekłej antykoaguloterapii (AF, wszczepiona sztuczna zastawka, VTD, stan po udarze mózgu lub rozległym zawale serca z lub bez

skrzepliny, po alloplastyce stawu kolanowego) średni poziom INR wynosił 3,4 (zakres 1,19 - 9,89). W 91% INR wynosił 2 - 2,5; w 7% > 3; a w 2% < 2 [29].

Z kolei wśród 107 pacjentów po PCI stosujących przewlekłe warfarynę, ASA i kłopidogrel, średnia wartość INR nie różniła się istotnie pomiędzy pacjentami, u których wystąpiło bądź nie zarówno poważne krwawienie (odpowiednio wartość ta wynosiła $2,3 \pm 1,1$ vs $2,6 \pm 1,4$; $p = \text{NS}$) jak i niewielkie krwawienie (INR odpowiednio $2,9 \pm 1,5$ vs $2,6 \pm 1,4$; $p = \text{NS}$) [27].

Dane z rejestru RICO Survey u chorych z zawałem serca z uniesieniem odcinka ST otrzymujących obok terapii przeciwplatekowej doustny antykoagulant wskazują, że jedynie 52% pacjentów miało wskaźnik INR w terapeutycznym przedziale między 2,0 a 3,0. Średnia wartość INR w badanej grupie wynosiła 2,12 [97].

W retrospektywnej analizie przeprowadzonej przez Karjalainen i wsp. poziom INR w grupie pacjentów otrzymujących potrójną terapię był istotnie niższy w porównaniu z pozostałymi grupami pacjentów (różnica 0,1 - 0,3; $p = 0,02$) [31].

Próba znalezienia kompromisu pomiędzy zmniejszeniem ryzyka wystąpienia krwawienia a efektywną antykoagulacją jest badanie przeprowadzone przez Rossini i wsp. na grupie pacjentów po PCI zakwalifikowanych do potrójnej terapii. Pokazało ono, iż utrzymanie INR na niższym terapeutycznym poziomie (między 2 a 2,5) nie wiązało się z większym ryzykiem wystąpienia krwawienia (zarówno w 1- jak i 18-miesięcznej obserwacji), zawału serca, udaru mózgu czy śmierci w porównaniu z grupą przyjmującą podwójną terapię przeciwplatekową. Wszyscy pacjenci objęci badaniem mieli INR powyżej rekomendowanej dolnej granicy tj. ≥ 2 . Średnia wartość INR w całej populacji po 30 dniach wynosiła $2,4 \pm 0,5$. U 81 pacjentów (79,4%) utrzymano poziom INR na poziomie między 2 a 2,5. Należy jednak

podkreślić, że z powyższego badania zostały wykluczone osoby po wszczepieniu sztucznej zastawki, wymagające utrzymania INR na wyższym terapeutycznym poziomie [35]. W prezentowanej analizie niewielka liczba pacjentów leczonych potrójną terapią miała INR w tym optymalnym przedziale (6 osób tj. 14,29%).

Powikłania krwotoczne

Powikłania krwotoczne są najczęstszymi, poza niedokrwieniami, powikłaniami leczenia ACS. Nie dziwi więc fakt, iż znakomita większość badań, zwłaszcza dotyczących terapii trójkowej, skupia się na oszacowaniu ryzyka wystąpienia krwawienia oraz znalezieniu odpowiedzi na pytanie, jak leczyć, aby zapobiegać incydentom zakrzepowo-zatorowym i jednocześnie chronić przed powikłaniami krwotocznymi. W badaniach tych częstość epizodów krwotocznych waha się od 3,0% do 21,6% u pacjentów przyjmujących potrójną terapię [25,26,27,28,29,30,31,32,33,34,35,36,37].

Oceniając ciężkość krwawienia uwzględnia się aspekty kliniczne (lokalizacja i wpływ na parametry hemodynamiczne), konieczność transfuzji krwi oraz spadek stężenia hemoglobiny [103]. Krwawienie określa się jako ciężkie, zagrażające życiu, poważne lub niewielkie. To samo określenie może jednak odnosić się do krwawień o różnej ciężkości, zależnie od przyjętej definicji. Tak więc porównywanie częstości występowania krwawień w różnych badaniach może być trudne. W badaniach klinicznych z randomizacją raportowana częstość tego typu powikłań wynosi od poniżej 2% w OASIS-2, PRISM i PURSUIT do powyżej 8% w SYNERGY

[104,105,106].

Według danych z rejestru GRACE, którym objęto 24 045 chorych, częstość występowania poważnych krwawień wynosi 3,9% w grupie pacjentów z STEMI, 4,7% w grupie NSTE-ACS i 2,3% u pacjentów z niestabilną dławicą [39]. Niezależnymi czynnikami prognostycznymi wystąpienia poważnych krwawień są: podeszły wiek, płeć żeńska, krwawienie w przeszłości, leczenie za pomocą PCI, niewydolność nerek oraz zastosowanie leku z grupy inhibitorów receptora płytkowego GP IIb/IIIa. Ryzyko krwawienia zwiększa też stosowanie zbyt wysokich dawek leków przeciwplatek i przeciwkrzepliwych, szczególnie u kobiet, osób starszych lub z niewydolnością nerek [38]. W rejestrze RICO nie wykazano, by wcześniejsze przyjmowanie OAC było niezależnym czynnikiem ryzyka wystąpienia poważnego krwawienia – były nimi wiek oraz niewydolność serca [97].

W rejestrze GRACE wzrost ryzyka krwawienia wraz z pogarszającą się czynnością nerek jest równoległy do wzrostu ryzyka zgonu. Oznacza to, że konieczna jest szczególna ostrożność przy podejmowaniu decyzji o agresywnym leczeniu inwazyjnym i przeciwzakrzepowym czy przeciwplatekowym u chorych wysokiego ryzyka [39].

W badaniu przeprowadzonym przez Flakera i wsp. u pacjentów z AF dodanie ASA do warfaryny (z utrzymaniem INR między 2-3) zwiększało częstość występowania dużych krwawień (3,9%/rok), w porównaniu z grupą leczonych tylko warfaryną (2,3%/rok) [107]. Potrójna terapia (ASA+klopidogrel+warfaryna) związana była ze zwiększeniem ryzyka dużych krwawień aż o 7% w ciągu roku [25,26,27,29,85].

W obserwacji przeprowadzonej przez Sørensen i wsp. w Danii, badano

ryzyko wystąpienia krwawienia u 40812 pacjentów przyjętych do szpitala z powodu pierwszego w życiu zawału serca, leczonych różnymi kombinacjami lekowymi składającymi się z kwasu acetylosalicylowego, kłopidogrelu i antagonisty witaminy K. Zastosowanie ASA wiązało się z niższym ryzykiem wystąpienia krwawienia niż zastosowanie kłopidogrelu czy jakichkolwiek kombinacji lekowych, obejmujących leki przeciwplatekcyjne i doustne antykoagulanty u pacjentów po MI. Co zaskakujące, połączenie OAC i kłopidogrelu, uważane dotąd za bezpieczniejsze od potrójnej terapii, wiązało się z porównywalnym odsetkiem wystąpienia powikłań krwotocznych w ciągu roku (odpowiednio 12,3% i 12%) [108]. Grove i Storey zaznaczają jednak, iż efekt uboczny kłopidogrelu pod postacią krwawienia, w dużej mierze zależy od wartości INR przy równoczesnym stosowaniu OAC i jest większy w przypadku wysokiego poziomu wskaźnika. Szansą mogą więc okazać się nowe doustne leki przeciwkrzepliwne o bardziej przewidywalnym działaniu (np. dabigatran), które być może okażą się bezpieczniejsze, również w połączeniu z kłopidogrelem [109]. Odsetek wystąpienia powikłań krwotocznych w ciągu roku w cytowanym badaniu dla innych leków przedstawiał się następująco: dla aspiryny wynosił 2,6%; dla kłopidogrelu 4,6%; 4,3% dla OAC; 3,7% dla podwójnej terapii przeciwplatekcyjnej oraz 5,1% dla ASA łącznie z OAC. Pacjenci z potencjalnie wyższym ryzykiem krwawienia byli mężczyznami w wieku > 80 lat, z chorobą nowotworową, krwawieniem w wywiadzie oraz zażywali niesterydowe leki przeciwzapalne, hypoglikemizujące, diuretyki czy PPI. Pacjenci leczeni PCI mieli niższe ryzyko krwawienia. Wynikało to jednak z ich młodszego wieku, częstszego stosowania równocześnie innych leków takich jak statyny oraz rzadszego występowania chorób współistniejących, dodatkowo obciążających rokowanie. Autorzy powyższego badania podkreślają istnienie związku pomiędzy zwiększonym

ryzykiem krwawienia a występowaniem powtórnego zawału serca. 37,9% spośród 1852 pacjentów z niezagrażającym życiu krwawieniem doświadczyło kolejnego zawału serca lub zmarło podczas obserwacji. Według Sørensen istnieje kilka teorii tłumaczących powyższe zjawisko tj. zmniejszony dopływ tlenu spowodowany ubytkiem krwi mogący spowodować MI czy aktywacja płytek krwi związana z transfuzją krwi. Autorzy badania silnie podkreślają potrzebę rozważenia prewencji zarówno zakrzepicy jak i krwawienia u pacjentów wymagających terapii złożonej z leczenia przeciwplatekowego i przeciwzakrzepowego [108].

W 30 dniowej obserwacji 49 pacjentów po PCI, ze wskazaniami do przewlekłej terapii przeciwzakrzepowej, krwawienie wystąpiło u trzech pacjentów przyjmujących ASA, kłopidogrel i OAC (18,8%) oraz u jednego pacjenta z grupy stosującej podwójną terapię przeciwplatekową (16,7%) [110].

Badanie przeprowadzone przez Karjalainen i wsp. wykazało, że najbardziej optymalną opcją terapeutyczną dla pacjentów po PCI ze wskazaniami do OAC jest potrójna terapia, choć powikłania krwotoczne najczęściej wiązały się właśnie z tym modelem leczenia, a także z terapią skojarzoną warfaryną i kłopidogrelem. Krwawienie wewnątrzczaszkowe wystąpiło u 3 pacjentów, z przewodu pokarmowego u 2, krwiak w pachwinie u 4, krwawienie do jamy otrzewnowej u 1, z dróg moczowych u 1, natomiast spadek stężenia hemoglobiny o 4 g/dL zanotowano u 17 pacjentów [31].

W analizie porównującej chorych po PCI w przebiegu ACS lub stabilnej dusznicy bolesnej (97 pacjentów stosujących potrójną terapię z 97 osobami stosującymi podwójną terapię przeciwplatekową) wykazano, iż warfaryna 5-krotnie zwiększa ryzyko krwawienia po zabiegu PCI z następczym stosowaniem ASA i

pochodnej tienopirydyny. Zaobserwowano 14 przypadków poważnego krwawienia w grupie otrzymującej potrójną terapię oraz 3 przypadki w grupie kontrolnej [29].

Podobny wzrost częstości występowanie powikłań krwotocznych w przypadku skojarzonego leczenia OAC i dwóch leków przeciwplatekowych zanotowano w badaniu przeprowadzonym przez Khurram i wsp. W rocznej obserwacji 107 pacjentów poddanych PCI, wymagających przewlekłej antykoagulacji, poważne krwawienia obserwowano jedynie u chorych przyjmujących potrójną terapię (6,6%). Były to 2 przypadki krwawienia z przewodu pokarmowego, 4 z nosa wymagające interwencji chirurgicznej lub przetoczenia krwi oraz 1 zgon spowodowany krwotokiem wewnątrzmożgowym. Mniejsze krwawienia występowały również relatywnie częściej przy użyciu trzech leków (14,9%), w porównaniu z grupą stosującą podwójną terapię przeciwplatekową (3,8%). Żadne z poważnych krwawień nie wystąpiło w pierwszych 30 dniach po interwencji PCI, czyli standardowym okresie stosowania podwójnej terapii przeciwplatekowej po wszczepieniu BMS [27]. Przeciwnie do powyższych danych, Rogacka i wsp. zaobserwowała najwyższą częstość krwawień wśród 127 pacjentów leczonych potrójną terapią właśnie w pierwszym miesiącu leczenia, bez statystycznych różnic pomiędzy grupą leczoną BMS i DES [36].

Choć z rejestrów wynika, iż istnieje tendencja do jak najkrótszego utrzymania terapii trójkowej z uwagi na obawę przed powikłaniami krwotocznymi [33], to niektóre z przeprowadzonych dotychczas badań nie potwierdzają zwiększenia ryzyka wystąpienia epizodów krwawienia wskutek zastosowania potrójnej terapii [33,82,111,112].

W prezentowanej pracy nie wystąpiło żadne krwawienie w grupie

otrzymującej potrójne leczenie, a liczba tych epizodów u pozostałych pacjentów była znikoma (11 przypadków). Epizod krwotoczny tylko w jednym przypadku był przyczyną odstąpienia od pełnej terapii. Należy jednak podkreślić, że badano jedynie wystąpienie powikłań wewnątrzszpitalnych, a do pełnej oceny należy przeprowadzić obserwację długoterminową. Ponadto liczba chorych otrzymujących potrójną terapię była relatywnie niska (11,50%). Zastosowanie TT u wszystkich pacjentów jej wymagających mogłoby doprowadzić do wzrostu częstości tego powikłania, zwłaszcza dlatego, że osoby nieotrzymujące TT były znacznie starsze, w podgrupie tej było więcej chorych > 75rż oraz więcej kobiet. Wiek > 75rż i płeć żeńska są zaś jednymi z głównych czynników prognostycznych wystąpienia krwawień według rejestru GRACE.

Obawa lekarzy przed wystąpieniem poważnego krwawienia nie znalazła uzasadnienia również w analizie przeprowadzonej przez Lip i wsp., gdzie w czasie miesięcznej obserwacji nie zanotowano żadnego powikłania krwotocznego. Autorzy proponują, aby czas stosowania terapii potrójnej ustalać na podstawie potencjalnego ryzyka krwawienia i u osób w wieku > 75 lat, jednocześnie przyjmujących niesterydowe leki przeciwzapalne, ze źle kontrolowanym nadciśnieniem lub z wywiadem krwawienia - skrócić ją do 4 tygodni. W przypadku ACS proponuje się odstawienie najpierw ASA i stosowanie do 12 miesięcy kłopidogrelu z warfaryną [82]. Tłumaczy się to faktem, że główna korzyść ze stosowania ASA po ACS obserwowana jest w pierwszych 35 dniach [113]. Sugestię, że połączenie kłopidogrelu z warfaryną może być dobrym rozwiązaniem podaje również Karjalainen i wsp. [31].

W badaniu przeprowadzonym przez Ruiz-Nodar i wsp. krwawienia wystąpiły

u 12,3% badanych z AF i po PCI, ale przewlekłe stosowanie OAC nie wpłynęło znacząco na wzrost częstości występowania powikłań krwotocznych. Współistnienie migotania przedsionków i czynników ryzyka udaru mózgu związane było ze złym rokowaniem z powodu podwyższonego ryzyka krwawienia, a samo dodanie warfaryny do podwójnej terapii przeciwplatekowej zwiększyło to ryzyko w sposób nieistotny statystycznie [33].

Stosowanie doustnego antykoagulantu, nawet w połączeniu z lekiem przeciwplatekowym czy heparyną nie zwiększało znacząco ryzyka poważnego krwawienia również w rejestrze RICO [97].

Badanie efektywności i bezpieczeństwa stosowania potrójnej terapii przez 6 i 12 miesięcy po PCI dowiodło, iż jest ona równie bezpieczna jak podwójna terapia przeciwplatekowa pod względem wystąpienia powikłań krwotocznych. Potrzeba zastosowania transfuzji krwi była zaś większa po 12 ($p = 0,02$), ale nie po 6 miesiącach (NS) [111].

Buresly i wsp. porównali różne warianty terapii przeciwwątrozowej i przeciwplatekowej w populacji osób w podeszłym wieku (> 65 rz) po zawale serca. Krwawienia wystąpiły u 6,7% pacjentów, z czego większość stanowiły krwawienia z górnego odcinka przewodu pokarmowego (zwłaszcza u stosujących leki przeciwplatekowe lub skojarzenie ASA i warfaryny). Krwawienia wewnątrzczaszkowe najczęściej obserwowano u osób stosujących skojarzenie aspiryny i warfaryny. Podwójna terapia przeciwplatekowa wiązała się z wyższym ryzykiem krwawienia niż monoterapia ASA, ale z niższym niż skojarzenie ASA i warfaryny. Tylko jeden pacjent stosujący potrójną terapię miał przebieg powikłany krwawieniem (hematuria) [112].

Autorzy wielu badań podkreślają, że występowanie powikłań krwotocznych podczas leczenia skojarzonego, w dużej mierze zależy od dawki leków przeciwplatekcyjnych oraz ścisłej kontroli INR.

Orford i wsp. przeprowadzili retrospektywną analizę obejmującą 66 pacjentów, których po zabiegu PCI zakwalifikowano do potrójnej terapii. Nie zanotowano zakrzepicy w stencie, zawału serca ani zgonu. U sześciu pacjentów (9,2%) wystąpiło krwawienie, z czego dwa niewielkie epizody ustąpiły samoistnie, dwa wymagały przetoczenia krwi, natomiast jedno wystąpiło w ciągu 24 h po wypisie ze szpitala (przy wartości INR = 1), a za jego bezpośrednią przyczynę uznano interakcję między aspiryną, kłopidogrelem i enoksaparyną. Nie zarejestrowano żadnego krwawienia do ośrodkowego układu nerwowego. Choć odsetek powikłań krwotocznych był wyższy przy stosowaniu potrójnej terapii (9,2%), w porównaniu z grupą leczoną aspiryną i pochodną tienopirydyny (1,8%) czy aspiryny i pochodną kumaryny (6,5%), to za główną przyczynę wzrostu ryzyka krwotoków uznano niewłaściwe stosowanie doustnego antykoagulantu. Należy zaznaczyć, że 3 spośród 4 poważnych krwawień wymagających interwencji wystąpiły przy wartości INR znacznie przekraczającej zalecany poziom terapeutyczny (INR odpowiednio 12,4; 9,6; 3,7), a w jednym przypadku przyczyną było zastosowanie LMWH i podwójnej terapii przeciwplatekowej. Postępowanie terapeutyczne podjęte po wystąpieniu krwawienia u poszczególnych pacjentów było różnorodne i przedstawiało się następująco: wśród chorych po poważnym epizodzie krwawienia u 2 pacjentów utrzymano potrójną terapię, u 1 zalecono stosowanie warfaryny w monoterapii, a u ostatniego stosowanie kłopidogrelu przez 28 dni z zamianą na warfarynę po tym okresie. W przypadku samoistnych niewielkich krwawień u jednego pacjenta kontynuowano potrójną terapię, a u drugiego zalecono

ASA w połączeniu z warfaryną [25].

Autor powyższego badania proponuje zastosowanie jednej z następujących opcji terapeutycznych u pacjentów po krwawieniu w wyniku stosowanego leczenia:

- wycofanie pochodnej tienopirydyny - wykazano jednak, że odstawienie tienopirydyny w przypadku krwawienia wiąże się z wyższym o co najmniej 50% ryzykiem nagłej śmierci oraz zawału serca w obserwacji 30-dniowej [7,8,25,63], a także wyższym odsetkiem wystąpienia wczesnej zakrzepicy w stencie [31].
- wycofanie aspiryny – ASA może powodować więcej zdarzeń krwotocznych, choć brakuje randomizowanych badań porównujących taką strategię z leczeniem potrójnym i leczeniem ASA łącznie z warfaryną [114].

W obydwu powyższych przypadkach zaleca się wprowadzenie zmian leczenia przynajmniej 2 tygodnie po wszczepieniu stentu, z uwagi na rzadsze występowanie w późniejszym czasie zakrzepicy w stencie [115]. W analizie przeprowadzonej przez Khurram i wsp. zdarzenia krwotoczne występowały właśnie między 2 a 10 miesiącem po PCI, co skłania do zmiany leczenia właśnie w tym okresie.

- zastosowanie terapii skojarzonej aspiryną, kłopidogrelem i heparyną drobnocząsteczkową przez 2-4 tygodnie przed ponownym wdrożeniem OAC. Takie leczenie związane jednak było ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia niepożądanych zdarzeń krwotocznych w badaniu ATLAS. Z drugiej strony w badaniu tym stosowano LMWH w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia zakrzepicy w stencie, a nie zamiennie do OAC, w obecności wskazań do przewlekłej antykoagulacji [116].

-
- zastosowanie niskiej dawki ASA (< 100mg) i kłopidogrelu (w dawce standardowej 75mg) kierując się wynikami badania CURE [117]. Pominięcie OAC, zwłaszcza w przypadku umiarkowanego bądź wysokiego ryzyka wystąpienia zdarzeń zakrzepowo-zatorowych, nieuchronnie prowadzi jednak do częstszego występowania udaru mózgu [31].

Khurram i wsp. dodatkowo proponują rozważyć:

- zastosowanie nowych leków przeciwplatek (triflusal), które w porównaniu z ASA powodują mniej krwawień, ale nie mają jeszcze udokumentowanego miejsca w terapii po leczeniu inwazyjnym [118].
- stosowanie BMS u pacjentów poddawanych PCI i wymagających przewlekłej antykoagulacji. Słuszność takiego postępowania potwierdzają wyniki badania przeprowadzonego przez Ruiz-Nodar, w którym porównywano 207 pacjentów (z AF po PCI z wszczepieniem BMS) z podobną grupą, ale po implantacji DES. Nie wykazano statystycznych różnic w śmiertelności całkowitej czy występowaniu zawału serca, ale znamienne częściej obserwowano poważne krwawienia w grupie DES ($p = 0,03$) [119].
- stosowanie w tej grupie stentów o mniejszym ryzyku zakrzepicy (pokrywanych przeciwciałami dla CD34) [120].

W analizie przeprowadzonej przez Valencia i wsp., obejmującej chorych zakwalifikowanych do leczenia inwazyjnego w przebiegu ACS lub stabilnej dusznicy bolesnej, potrójna terapia okazała się być niezależnym czynnikiem ryzyka krwawienia, niemal 5-krotnie zwiększającym powyższe ryzyko w porównaniu z podwójną terapią przeciwplatekową. U połowy pacjentów, którzy mieli krwawienie

zanotowano INR powyżej poziomu terapeutycznego, u jednego krwawienie zakończyło się śmiertelnie w wyniku udaru krwotocznego mózgu [34].

W pracy Rossiniego porównującej grupę chorych po PCI leczonych podwójną terapią przeciwplatekową i potrójną terapią nie zanotowano istotnej statystycznie różnicy w występowaniu powikłań krwotocznych zarówno w obserwacji 1 jak i 18-miesięcznej. Poziom INR przy epizodach krwawienia zawsze przekraczał poziom 2,5 – uznany przez autorów badania za optymalną górną granicę normy u pacjentów przyjmujących ASA, pochodną tienopirydyny i OAC. W przypadku poważnych krwawień poziom INR wynosił średnio $3,3 \pm 0,6$; w przypadku krwawień niewielkich - średnio $2,6 \pm 0,3$; w przypadku jakiegokolwiek krwawienia bez względu na jego nasilenie - średnio $2,8 \pm 1,1$. U osób, które nie miały krwawienia poziom INR wynosił średnio $2,3 \pm 0,2$. Różnice w poziomie INR były istotne statystycznie we wszystkich powyższych przypadkach. W wieloczynnikowej analizie jedynie $INR > 2,6$ był niezależnym czynnikiem prognostycznym wystąpienia krwawienia (nie były nimi płeć żeńska, palenie papierosów, zastosowanie antagonistów receptora płytkowego GP IIb/IIIa). Autorzy rekomendują więc opierając się na wynikach powyższego badania, dążenie do uzyskania poziomu INR w przedziale 2-2,5 w trakcie stosowania potrójnej terapii. Należy pamiętać, iż nie dotyczy to pacjentów po implantacji sztucznej zastawki, u których ze względu na wysokie ryzyko zakrzepowo-zatorowe należy utrzymywać wyższy poziom INR pomimo ryzyka powikłań krwotocznych [35].

a

Wnioski

1. Pacjenci wymagający doustnego leczenia przeciwzakrzepowego stanowią znaczący odsetek (16%) wśród hospitalizowanych z rozpoznaniem ostrego zespołu wieńcowego.
2. Częstość łącznego stosowania podwójnej terapii przeciwplatekowej i doustnego leczenia przeciwzakrzepowego u pacjentów z ostrymi zespołami wieńcowymi i wskazaniami do tej terapii jest niska.
3. Czas stosowania podwójnej terapii przeciwplatekowej jest najczęściej niezgodny ze standardami.
4. Powody niestosowania potrójnej terapii najczęściej nie są określone. Najważniejszym powodem jest obawa przed powikłaniami krwotocznymi oraz brak możliwości współpracy pacjenta z lekarzem.
5. Pacjenci wymagający potrójnej terapii są bardziej obciążeni czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego, chorobami współistniejącymi oraz prognostycznymi czynnikami ryzyka krwawienia w porównaniu z niewyselekcjonowaną populacją pacjentów z ostrymi zespołami wieńcowymi.
6. Anemia w wywiadzie i wiek > 75 lat związane są z odstępowaniem od zastosowania potrójnej terapii.
7. Częstość powikłań wewnątrzszpitalnych wśród pacjentów leczonych potrójną terapią jest niska, ale może wynikać z zastosowania tego leczenia jedynie u chorych z niewielkim ryzykiem powikłań krwotoczných.
8. Z powodu braku jednoznacznych rekomendacji oraz braku wyników dużych randomizowanych badań decyzje terapeutyczne u każdego pacjenta

wymagającego potrójnej terapii powinny być zindywidualizowane i podejmowane na podstawie oceny ryzyka powikłań zakrzepowo-zatorowych i krwotocznych .

Streszczenie

Wstęp. Podwójna terapia przeciwplatek zalecana jest obecnie przez okres 12 miesięcy u wszystkich pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym, niezależnie od tego, czy pacjent leczony jest zachowawczo czy inwazyjnie. Wraz z wydłużaniem się średniej długości życia rośnie liczba pacjentów w podeszłym wieku, u których występują ostre zespoły wieńcowe i współistnieją inne schorzenia stwarzające ryzyko wystąpienia incydentów zakrzepowo-zatorowych tj. migotanie przedsionków (AF), żylna choroba zakrzepowo-zatorowa czy wady zastawkowe. W praktyce lekarskiej coraz częściej stajemy przed koniecznością równoczesnego stosowania podwójnej terapii przeciwplatekowej i doustnego leczenia przeciwzakrzepowego (potrójna terapia). Wraz z intensyfikacją leczenia znamienne wzrasta jednak ryzyko powikłań krwotocznych, co nie pozostaje bez wpływu na odległe wyniki leczenia. Zalecenia Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego i Amerykańskich Towarzystw Naukowych (AHA/ACC) są bardzo ostrożne i nie dają jednoznacznej odpowiedzi na pytanie, jak postępować u chorych wymagających potrójnej terapii: dopuszczają pełne leczenie w szczególnych sytuacjach, przez możliwie najkrótszy czas, z najniższym docelowym wskaźnikiem INR. Największe znaczenie przypisują jednak zindywidualizowanej ocenie ryzyka wystąpienia zdarzeń zakrzepowo-zatorowych oraz ryzyka krwawienia u każdego pacjenta i na tej podstawie zalecają podejmowanie decyzji terapeutycznych. Ze względu na brak dużych randomizowanych badań dotyczących stosowania potrójnej terapii, nieznana jest skala problemu w Polsce.

Cele.

1. Określenie liczby pacjentów wymagających doustnego leczenia przeciwzakrzepowego wśród osób hospitalizowanych z rozpoznaniem ostrego zespołu wieńcowego w krakowskich Klinikach i Oddziałach Kardiologii w 2008 roku.
2. Ocena częstości stosowania skojarzonego leczenia kwasem acetylosalicylowym, kłopidogrelem oraz doustnym lekiem przeciwzakrzepowym u pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym.
3. Analiza przyczyn niezastosowania takiego leczenia u pacjentów ze wskazaniami.
4. Ocena częstości występowania czynników ryzyka sercowo-naczyniowego, czynników prognostycznych wystąpienia krwawień oraz powikłań wewnątrzszpitalnych u pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym wymagających stosowania skojarzonego leczenia kwasem acetylosalicylowym, kłopidogrelem oraz doustnym antykoagulantem.

Metodyka. Retrospektywną analizą objęto 2279 pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym hospitalizowanych w 2008 roku w krakowskich ośrodkach kardiologicznych. Za wskazania do przewlekłej antykoagulacji przyjęto rozpoznanie: migotania przedsionków, żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej, wszczepienia sztucznej zastawki, niedomykalności lub zwężenia zastawki mitralnej oraz pierwotnego nadciśnienie płucnego. Bezwzględne wskazania do terapii doustnym antykoagulantem w tych schorzeniach oparto na wytycznych ESC i ACC/AHA. Chorych podzielono na podgrupy w zależności od zastosowanego leczenia: 1/ otrzymującą potrójną terapię; 2/ leczoną ASA, pochodną tienopirydyny oraz

heparyną drobnocząsteczkową; 3/ otrzymującą inne kombinacje leków przeciwplatek i/lub przeciwzakrzepowych. Przeprowadzono analizę częstości występowania czynników ryzyka sercowo-naczyniowego (zaburzeń lipidowych, nadciśnienia tętniczego, palenia tytoniu, przebytego udaru mózgu i/lub zawału serca, przebytego zabiegu PCI i/lub CABG), chorób współistniejących (cukrzycy, niewydolności serca, anemii, choroby wrzodowej żołądka/dwunastnicy lub choroby refluksowej przełyku) i prognostycznych czynników ryzyka krwawienia wg rejestru GRACE (wieku > 75lat, płci żeńskiej, przebytego krwawienia, leczenia za pomocą angioplastyki wieńcowej, niewydolności nerek, stosowania inhibitora receptora płytkowego GP IIb/IIIa) w trakcie hospitalizacji oraz przy wypisie ze szpitala. Oceniano wskazania do terapii przeciwplatekowej i przeciwzakrzepowej oraz przeprowadzono analizę zalecanego leczenia pod kątem występowania ewentualnych przeciwwskazań lub powikłań podczas leczenia. W przypadku odstawienia lub niezastosowania któregośkolwiek z zalecanych leków określano powód takiego postępowania.

Wyniki. Spośród 2279 osób z ACS, 365 (16,02%) miało wskazania do przewlekłej antykoagulacji. Najliczniejszą grupę stanowili pacjenci z niestabilną dusznicą bolesną leczeni zachowawczo (30,68%). Najczęstsze wskazanie do przewlekłej antykoagulacji stanowiło napadowe migotanie przedsionków (59,72%). Średnia wartość skali CHADS2 u pacjentów z AF wynosiła 2,49. U pacjentów wymagających stosowania potrójnej terapii średnia wieku wynosiła 73,2 lata; nadciśnienie tętnicze występowało w 79,73%; zaburzenia lipidowe w 63,01%; palenie tytoniu w 36,16%; zawał serca w 32,88%; udar mózgu w 14,52%; zabieg PCI w 12,88%; zabieg CABG w 6,85%; cukrzyca w 36,44%; niewydolność serca w 45,75%; anemia w 33,42%; a choroba wrzodowa żołądka/dwunastnicy lub

refluktowa przetyku w 9,04%. Średnia frakcja wyrzutowa w badanej grupie wynosiła $45,67 \pm 15,05\%$. Prognostyczne czynniki wystąpienia krwawienia występowały z dużą częstotnością u pacjentów wymagających potrójnej terapii: wiek > 75 rż u 45,75%; większość stanowiły kobiety - 52,88%; przebyte krwawienie obserwowano u 3,84%; leczenie PCI u 38,9%; niewydolność nerek u 42,74%; zastosowanie Reo-Pro u 3,01%. Przy wypisie ze szpitala jedynie 42 pacjentów (11,5%) otrzymało zalecenie stosowania potrójnej terapii. Większość z nich miała jednak INR poniżej terapeutycznego poziomu (52,38%), zaś poziom wskaźnika pomiędzy 2 a 2,5, uznawany za najbezpieczniejszy, utrzymano jedynie u 14,29% pacjentów. W 25,21% nie określono zalecanego czasu stosowania podwójnej terapii przeciwplatekowej. U większości chorych (54,49%) nie udało się określić powodu niezastosowania optymalnego leczenia, zaś spośród wiadomych przyczyn odstąpienia od potrójnej terapii najczęściej był nim przewidywany brak współpracy z chorym (13,93%) oraz planowana koronarografia, angioplastyka wieńcowa lub zabieg chirurgiczny (12,07%). Podgrupa otrzymująca potrójną terapię była w młodszym wieku, większy odsetek stanowili w niej mężczyźni, chorzy ci częściej mieli w wywiadzie PCI i CABG oraz częściej leczeni byli angioplastyką wieńcową. W podgrupie tej nie zanotowano żadnego powikłania krwotocznego w trakcie hospitalizacji. Spośród chorób współistniejących, czynników ryzyka wystąpienia krwawienia oraz czynników ryzyka sercowo-naczyniowego anemia ($p = 0,027$, OR = 2,56) oraz wiek > 75 rż ($p = 0,037$; OR 2,26) były istotnymi czynnikami wpływającymi na odstąpienie od zastosowania podwójnej terapii przeciwplatekowej w skojarzeniu z doustnym antykoagulantem. Inhibitory pompy protonowej celem profilaktyki wystąpienia krwawienia częściej stosowano u pacjentów ze

zdiagnozowaną chorobą wrzodową żołądka/dwunastnicy lub chorobą refluksową przełyku niż u pacjentów bez takiego rozpoznania ($p = 0,001$).

Wnioski.

1. Pacjenci wymagający doustnego leczenia przeciwzakrzepowego stanowią znaczący odsetek (16%) wśród hospitalizowanych z rozpoznaniem ostrego zespołu wieńcowego.
2. Częstość łącznego stosowania podwójnej terapii przeciwplatekowej i doustnego leczenia przeciwzakrzepowego u pacjentów z ostrymi zespołami wieńcowymi i wskazaniami do tej terapii jest niska.
3. Czas stosowania podwójnej terapii przeciwplatekowej jest niezgodny ze standardami.
4. Powody niestosowania potrójnej terapii najczęściej nie są określone. Najważniejszym powodem jest obawa przed powikłaniami krwotocznymi oraz brak możliwości współpracy pacjenta z lekarzem.
5. Pacjenci wymagający potrójnej terapii są bardziej obciążeni czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego, chorobami współistniejącymi oraz prognostycznymi czynnikami ryzyka krwawienia w porównaniu z niewyselekcjonowaną populacją pacjentów z ostrymi zespołami wieńcowymi.
6. Anemia w wywiadzie i wiek > 75 lat związane są z odstępowaniem od zastosowania potrójnej terapii.
7. Częstość powikłań wewnątrzszpitalnych wśród pacjentów leczonych potrójną terapią jest niska, ale może wynikać z zastosowania tego leczenia jedynie u chorych z niskim ryzykiem powikłań krwotoczących.

8. Z powodu braku jednoznacznych rekomendacji oraz braku wyników dużych randomizowanych badań decyzje terapeutyczne u każdego pacjenta wymagającego potrójnej terapii powinny być zindywidualizowane i podejmowane na podstawie oceny ryzyka powikłań zakrzepowo-zatorowych i krwotocznych.

Summary

Introduction. Dual antiplatelet therapy lasting 12 months is currently recommended for all patients with acute coronary syndrome, regardless if patients are treated pharmacologically or in combination with percutaneous coronary interventions. As life expectancy increases, the number of patients in advanced age with acute coronary syndromes and comorbidities with high thrombo-embolic risk (such as atrial fibrillation - AF, venous thrombotic disease, valvular diseases) is also increasing. That is why the need for simultaneous administration of dual antiplatelet and oral anticoagulant therapy (triple therapy) has become more common recently. However, because of intensifying antiplatelet treatment, the risk of hemorrhagic complications also significantly increases with triple therapy which influences long-term outcomes of treatment. Recommendations of European Society of Cardiology and American Scientific Societies (AHA/ACC) are very careful in this issue and do not indicate directly how to treat patients requiring triple therapy. Recommendations allow full treatment in special cases, for the shortest possible period of time, with the lowest target level of INR. They attach great importance to individualized assessment of the risk of thrombo-embolic events and the risk of bleeding of each patient and recommend taking therapeutical decisions on this basis. Because of the lack of large randomized trials regarding triple therapy, the scale of the problem in Poland is unknown.

Aims.

1. To assess the number of patients requiring oral anticoagulation among those hospitalized with acute coronary syndrome in Departments of Cardiology in Cracow in 2008.
2. To assess the frequency of combined usage of acetylsalicylic acid, clopidogrel and oral anticoagulant in patients with acute coronary syndrome.
3. To define the reasons of not administering such therapy in patients with indications.
4. To assess the presence of cardiovascular risk factors, prognostic risk factors of bleeding and in-hospital complications in patients with acute coronary syndrome requiring combined usage of acetylsalicylic acid, clopidogrel and oral anticoagulant.

Methods. Retrospective analysis included 2279 patients diagnosed with acute coronary syndrome who were admitted to the Departments of Cardiology in Cracow in 2008. Indications for chronic anticoagulation were as follows: atrial fibrillation, venous thrombotic disease, prosthetic heart valve, mitral insufficiency or stenosis, primary pulmonary hypertension. Obligatory indications for therapy with oral anticoagulant in these diseases were based on ESC and ACC/AHA guidelines. Patients were divided into three subgroups depending on the treatment: 1/ with prescribed triple therapy; 2/ with recommendation of usage of ASA, derivative of thienopyridine and oral anticoagulant; 3/ treated with other combinations of antiplatelet and anticoagulant drugs. Analysis of presence of cardiovascular risk factors (hyperlipidemia, hypertension, smoking, prior stroke and/or myocardial

infarction, prior PCI and/or CABG), comorbidities (diabetes, heart failure, anemia, chronic ulcer disease or gastroesophageal reflux disease) and risk factors for bleeding according to GRACE registry (advanced age, female sex, history of prior bleeding, prior PCI, renal failure, use of glycoprotein IIb/IIIa receptor antagonists) was performed during hospitalization and upon discharge from hospital. Analysis of indications for antiplatelet and antithrombotic therapy and recommended treatment was conducted. The reason for discontinuation or noncompliance with one of the recommended drugs was also assessed.

Results. Among 2279 patients diagnosed with ACS, 365 (16.02%) had indications for long-term anticoagulation. The largest group consisted of patients with unstable angina who were treated pharmacologically (30.68%). The most common indication for chronic anticoagulation was paroxysmal atrial fibrillation (59.72%). Among patients with atrial fibrillation the average CHADS2 score was 2.49. In patients requiring triple therapy average age was 73.2 years, hypertension was diagnosed in 79.73%, hyperlipidemia in 63.01%, smoking in 36.16%, prior myocardial infarction in 32.88%, prior stroke in 14.52%, treatment with PCI in 12.88%, CABG in 6.85%, diabetes in 36.44%, heart failure in 45.75%, anemia in 33.42% and chronic ulcer disease or gastroesophageal reflux disease in 9.04%. Average ejection fraction was $45.67 \pm 15.05\%$ in study group. Prognostic factors for bleeding were quite common in patients requiring triple therapy: most of the patients were women (52.88%), age greater than 75 years was observed in 45.75%, prior bleeding in 3.84%, treatment with PCI in 38.9%, renal failure in 42.74%, usage of Reo-Pro in 3.01%. Only 11.5% patients received triple therapy at discharge from hospital. Most of them did not have INR on the therapeutic level and only 14.29% patients had INR between 2 and 2.5 which is considered to be the safest. In 25.21% the recommended time of usage of

dual antiplatelet therapy was not given. The cause of not administering triple therapy was not clear in most of the patients, and among those with defined reason of rejecting the proper treatment - anticipated poor compliance (13.93%) and planned coronarography, coronary angioplasty or surgery (12.07%) were most common. Most of the patients receiving triple therapy were men and were younger than other patients. They more often gave a history of PCI or CABG and more often were treated with PCI. Among them there were no patients with bleeding during hospitalization. Within comorbidities, risk factors of bleeding and cardiovascular risk factors anemia ($p = 0.027$, OR = 2.56) and age greater than 75 years ($p = 0.037$; OR 2.26) were significantly associated with withdrawal of triple therapy. Proton pump inhibitors were more often used to prevent bleeding in patients with chronic ulcer disease or gastroesophageal reflux disease than in patients without such diagnosis ($p = 0.001$).

Conclusions.

1. Patients requiring oral anticoagulation comprise significant percentage (16%) of those hospitalized with acute coronary syndrome.
2. The usage of combined treatment with dual antiplatelet therapy and oral anticoagulation in patients with acute coronary syndrome and indications for this therapy is insufficient.
3. Time of usage of double antiplatelet therapy is inconsistent with guidelines.
4. The reasons for not prescribing triple therapy are not clear. The most important reason is the concern for hemorrhagic complications and noncompliance between patient and doctor.

5. Patients requiring triple therapy have more often a history of comorbidities, cardiovascular risk factors and prognostic risk factors of bleeding when compared with the unselected group of patients with acute coronary syndrome.
6. Anemia and age greater than 75 years are connected with not administrating triple therapy.
7. The frequency of in-hospital complications among patients treated with triple therapy is low which may be caused by prescribing this treatment only to patients with low risk of bleeding complications.
8. Because of lack of equivocal guidelines and large randomized trials therapeutic decisions concerning each patient requiring triple therapy should be individualized and taken on the basis of assessment of thrombo-embolic and bleeding risk.

Piśmiennictwo

1. Kushner F.G., Hand M., Smith S.C. et al.: 2009 Focused Updates: ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction (Updating the 2004 Guideline and 2007 Focused Update): and ACC/AHA/SCAI Guidelines on Percutaneous Coronary Intervention (Updating the 2005 Guideline and 2007 Focused Update): A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2009; 120: 2271-306.
2. Bassand J.P., Hamm C.W., Ardissino D. et al.: Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2007; 28: 1598-660.
3. Silber S., Albertsson P., Fernandez-Avilès F. et al.: Guidelines for percutaneous coronary interventions. *Eur Heart J* 2005; 26: 804-47.
4. Opolski G., Filipiak K.J., Poloński L.: *Ostre zespoły wieńcowe*. Wyd. Med. Urban & Partner, Wrocław 2002; 8.
5. Goldberg R.J., Yarzebski J., Lessard D. et al.: Recent trends in the incidence rates of and death rates from atrial fibrillation complicating initial acute myocardial infarction: a community-wide perspective. *Am Heart J* 2002; 143: 519-27.
6. Rathore S.S., Berger A.K., Weinfurt K.P. et al.: Acute myocardial infarction complicated by atrial fibrillation in the elderly: prevalence and outcomes. *Circulation* 2000; 101: 969-74.
7. Crenshaw B.S., Ward S.R., Granger C.B. et al: Atrial fibrillation in the setting of acute myocardial infarction: the GUSTO-I experience: global Utilization of streptokinase and TPA for occluded coronary arteries. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 406-13.
8. Wong C.K., White H.D., Wilcox R.G. et al: New atrial fibrillation after acute myocardial infarction independently predicts death: the GUSTO-III experience. *Am Heart J* 2000; 140: 878-85.
9. Stenestrand U., Lindback J., Wallentin L: Anticoagulation therapy in atrial fibrillation in combination with acute myocardial infarction influences long-

term outcome: a prospective cohort study from the register of information and knowledge about swedish heart intensive care admissions (RIKS-HIA). *Circulation* 2005; 112: 3225-31.

10. Kinjo K., Sato H., Ohnishi Y. et al: Prognostic significance of atrial fibrillation/atrial flutter in patients with myocardial infarction treated with percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 2003; 92: 1150-54.
11. Wong C.K., White H.D., Wilcox R.G. et al: Significance of atrial fibrillation during acute myocardial infarction, and its current management: insights from the GUSTO-3 trial. *Card Electrophysiol Rev* 2003; 7: 201-7.
12. Lehto M., Snapinn S., Dickstein K. et al: Prognostic risk of atrial fibrillation in acute myocardial infarction complicated by left ventricular dysfunction: the OPTIMAL experience. *Eur Heart J* 2005; 26:350-6.
13. Szczeklik A: Choroby wewnętrzne. Medycyna Praktyczna; Kraków 2005, 196-202.
14. Fuster V., Ryden L.E., Cannom D.S. et al.: ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the management of patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 149-246.
15. ACTIVE Writing Group of the ACTIVE Investigators. Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomised controlled trial. *Lancet* 2006; 367: 1903-12.
16. Hart R.G., Pearce L.A., Aguilar M.I: Adjusted-dose warfarin versus aspirin for preventing stroke in patients with atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2007; 147: 590-2.
17. Schömig A., Neumann F.J., Kastrati A. et al.: A randomized comparison of antiplatelet and anticoagulant therapy after the placement of coronary-artery stents. *N Engl J Med* 1996; 334: 1084-9.
18. Leon M.B., Baim D.S., Popma J.J. et al.: A clinical trial comparing three antithrombotic-drug regimens after coronary-artery stenting. Stent Anticoagulation Restenosis Study Investigators. *N Engl J Med* 1998; 339:

- 1665-71.
19. Salem D.M., Stein P.D., Al-Ahmad A. et al.: Antithrombotic Therapy in Valvular Heart Disease—Native and Prosthetic: The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004; 126: 457S-82S.
 20. Butchart E.G., Gohlke-Bärwolf C., Antunes M.J. et al.: Recommendations for the management of patients after heart valve surgery. *Eur Heart J* 2005; 26: 2463-71.
 21. Bonow R.O., Carabello B.A., Chatterjee K. et al.: ACC/AHA 2006 Guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of American College of Cardiovascular/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 598-675.
 22. Vahanian A., Baumgartner H., Bax J. et al.: Guidelines on the management of valvular heart disease: The Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2007; 28: 230-68.
 23. Zawilska K., Brożek J., Jaeschke R. et al.: Wytyczne profilaktyki i leczenia żylniej choroby zakrzepowo-zatorowej: aktualizacja 2005. *Med Prakt* 2005; 6 (supl): 1-51.
 24. Galie N., Torbicki A., Barst A. et al.: Guidelines on diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J* 2004; 25: 2243-78.
 25. Orford J.L., Fasseas P., Melby S. et al.: Safety and efficacy of aspirin, clopidogrel, and warfarin after coronary stent placement in patients with an indication for anticoagulation. *Am Haert J* 2004; 147: 463-7.
 26. Mattichack S.J., Reed P.S., Gallagher M.J. et al.: Evaluation of safety of warfarin in combination with antiplatelet therapy for patients treated with coronary stents for acute myocardial infarction. *J Interv Cardiol* 2005; 18: 163-6.
 27. Khurram Z., Chou E., Minutello R. et al.: Combination therapy with aspirin, clopidogrel and warfarin following coronary stenting is associated with a significant risk of bleeding. *J Invasive Cardiol* 2006; 18: 162-4.
 28. Porter A., Konstantino Y., Iakobishvili Z. et al.: Short-term triple therapy with aspirin, warfarin, and a thienopyridine among patients undergoing

- percutaneous coronary intervention. *Catheter Cardiovasc Interv* 2006; 68: 56-61.
29. DeEugenio D., Kolman L., DeCaro M. et al.: Risk of major bleeding with concomitant dual antiplatelet therapy after percutaneous coronary intervention in patients receiving long-term warfarin therapy. *Pharmacotherapy* 2007; 27: 691-6.
30. Rubboli A., Colleta M., Herzfeld J. et al.: Periprocedural and medium-term antithrombotic strategies in patients with an indication for long-term anticoagulation undergoing angiography and intervention. *Coron Artery Dis* 2007; 18: 193-9.
31. Karjalainen P.P., Porela P., Ylitalo A. et al.: Safety and efficacy of combined antiplatelet-warfarin therapy after coronary stenting. *Eur Heart J* 2007; 28: 726-32.
32. Nguyen M.C., Lim Y.L., Walton A. 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: 1717-22.
33. Ruiz-Nodar J.M., Marín F., Hurtado J.A. et al.: Anticoagulant and Antiplatelet Therapy Use in 426 Patients With Atrial Fibrillation Undergoing Percutaneous Coronary Intervention and Stent Implantation: Implications for Bleeding Risk and Prognosis. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 818-25.
34. Valencia J., Mainar V., Bordes P. et al.: Observance of antiplatelet therapy after stent implantation in patients under chronic oral anticoagulant treatment. *J Interv Cardiol* 2008; 21: 218-24.
35. Rossini R., Musumeci G., Lettieri C. et al.: Long-term outcomes in patients undergoing coronary stenting on dual oral antiplatelet treatment requiring oral anticoagulant therapy. *Am J Cardiol* 2008; 102(12):1618-23.
36. Rogacka R.C.A., Michev I., Airolidi F. et al.: Dual antiplatelet therapy after percutaneous coronary intervention with stent implantation in patients taking chronic oral anticoagulation. *J Am Coll Cardiol* 2008; 1: 56-61.
37. Manzano-Fernandez S., Pastor F.J., Marin F. et al.: Increased major bleeding complications related to triple antithrombotic therapy usage in patients with

- atrial fibrillation undergoing percutaneous coronary artery stenting. *Chest* 2008; 134: 559-67.
38. Alexander K.P., Chen A.Y., Roe M.T. et al.: Excess dosing of antiplatelet and antithrombin agents in the treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *JAMA* 2005; 294: 3108-16.
 39. Moscucci M., Fox K.A., Cannon C.P. et al.: Predictors of major bleeding in acute coronary syndromes: the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Eur Heart J* 2003; 24: 1815-23.
 40. De Caterina R., Husted S., Wallentin L. et al.: Anticoagulants in heart disease: current status and perspectives. *Eur Heart J* 2007; 28: 880-913.
 41. Ardissino D., Merlini P.A., Ariëns R. et al.: Tissue-factor antigen and activity in human coronary atherosclerotic plaques. *Lancet* 1997; 349: 769-71.
 42. Falk E: Unstable angina with fatal outcome: dynamic coronary thrombosis leading to infarction and/or sudden death. Autopsy evidence of recurrent mural thrombosis with peripheral embolization culminating in total vascular occlusion. *Circulation* 1985; 71: 699-708.
 43. Davies M.J., Thomas A.C., Knapman P.A., Hangartner J.R.: Intramyocardial platelet aggregation in patients with unstable angina suffering sudden ischemic cardiac death. *Circulation* 1986; 73: 418-27.
 44. Fitzgerald D.J., Roy L., Catella F., FitzGerald G.A.: Platelet activation in unstable coronary disease. *N Engl J Med* 1986; 315: 983-9.
 45. The OASIS Investigators: Effects of long term, moderate-intensity oral anticoagulation in addition to aspirin in unstable angina. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 475-84.
 46. Fiore L.D., Ezekowitz M.D., Brophy M.T. et al.: Department of Veterans Affairs Cooperative Studies Program Clinical trial comparing combined warfarin and aspirin with aspirin alone in survivors of acute myocardial infarction: primary results of the CHAMP study. *Circulation* 2002; 105: 557-63.
 47. Witte K., Thackray S., Clark A.L., Cooklin M., Cleland J.G.: Clinical trials update: IMPROVEMENT-HF, COPENICUS, MUSTIC, ASPECT-II, APRICOT and HEART. *Eur J Heart Fail* 2000; 2: 455-60.

-
48. Hurlen M., Smith P., Arnsen H: Effects of warfarin, aspirin and the two combined, on mortality and thromboembolic morbidity after myocardial infarction. The WARRIS-II (Warfarin-Aspirin Reinfarction Study) design. *Scand Cardiovasc J* 2000; 34: 168-71.
 49. Cohen M., Adams C., Hawkins L., Bach M., Fuster V: Usefulness of antithrombotic therapy in resting angina pectoris or non-Q-wave myocardial infarction in preventing death and myocardial infarction (a pilot study from the Antithrombotic Therapy in Acute Coronary Syndromes Study Group). *Am J Cardiol* 1990; 66: 1287-92.
 50. Anand S.S., Yusuf S., Pogue J., Weitz J., Flather M: Long-term oral anticoagulant therapy in patients with unstable angina or suspected non-Q-wave myocardial infarction. *Circulation* 1998; 98: 1064-70.
 51. Cohen M., Adams C., Parry G. et al.: Combination antithrombotic therapy in unstable rest angina and non-Q-wave infarction in nonprior aspirin users. *Circulation* 1994; 89: 81-8.
 52. Coumadin Aspirin Reinfarction Study (CARS) Investigators: Randomised double-blind trial of fixed low-dose warfarin with aspirin after myocardial infarction. *Lancet* 1997; 350: 389-96.
 53. Post Coronary Artery Bypass Graft Trial Investigators: The effect of aggressive lowering of low-density lipoprotein cholesterol levels and low dose anticoagulation on obstructive changes in saphenous vein coronary artery bypass grafts. *N Engl J Med* 1997; 336: 153-62.
 54. Trip M.D., Cats V.M., vanCapelle F.J., Vreeken J: Platelet hyperreactivity and prognosis in survivors of myocardial infarction. *N Engl J Med* 1990; 322: 1549-54.
 55. Merlini P.A., Bauer K.A., Oltrona L. et al.: Persistent activation of the coagulation mechanism in unstable angina and myocardial infarction. *Circulation* 1994; 90: 61-8.
 56. Flather M.D., Weitz J.I., Yusuf S. et al.: Reactivation of coagulation after stopping infusions of recombinant hirudin and unfractionated heparin in unstable angina myocardial infarction without ST elevation: results of a randomized trial. OASIS Pilot Study Investigators. *Eur Heart J* 2000; 21:

1473-81.

57. Bertrand M.E., Legrand V., Botand J. et al.: Randomized multicentre comparison of conventional anticoagulation versus antiplatelet therapy in unplanned and elective coronary stenting. The full anticoagulation versus aspirin and ticlopidine (FANTASTIC) study. *Circulation* 1998; 98: 1597-603.
58. Mehta S.R., Yusuf S., Peters R.J. et al.: Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events trial (CURE) Investigators. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. *Lancet* 2001; 358: 527-33.
59. Rubboli A., Milandri M., Castelvetti C., Cosmi B: 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: 101-6.
60. King S.B., Smith S.C., Hirshfeld J.W. et al.: 2007 focused update of the ACC/AHA/SCAI 2005 guideline update for percutaneous coronary intervention: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice guidelines. *Circulation* 2008; 117: 261-95.
61. Luria H.M., Knoke J.D., Wachs J.S. et al.: Survival after recovery from acute myocardial infarction: two and five year prognostic indices. *Am J Med* 1979; 67: 7-14.
62. Cristal N., Szwarcberg J., Gueron M: Supraventricular arrhythmias in acute myocardial infarction: prognostic importance of clinical setting, mechanism of production. *Ann Intern Med* 1975; 82: 35-9.
63. Helmers C., Lundman T., Mogenson I. et al.: Atrial fibrillation in acute myocardial infarction. *Acta Med Scand* 1973; 193: 39-44.
64. Behar S., Zahavi Z., Goldbourt U. et al.: Long term prognosis of patients with paroxysmal atrial fibrillation complicating acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 1992; 13: 45-50.
65. Goldberg J., Seeley D., Becker R.C. et al.: Impact of atrial fibrillation on the in-hospital and long term survival of patients with acute myocardial infarction:

- a community-wide perspective. *Am Heart J* 1990; 119: 996-1001.
66. Julian D., Valentine P., Miller G: Disturbances of rate, rhythm and conduction in acute myocardial infarction. *Am J Med* 1964; 37: 915-27.
67. Cristal N., Peterburg I., Szwarcberg J: Atrial fibrillation developing in the acute phase of myocardial infarction. *Chest* 1976; 70: 8-11.
68. Crenshaw B.S., Ward S.R., Granger C.B. et al.: Atrial fibrillation in the setting of acute myocardial infarction: the GUSTO-I experience. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 406-13.
69. Eldar M., Canetti M., Rotstein Z. et al.: Significance of paroxysmal atrial fibrillation complicating acute myocardial infarction in the thrombolytic era. *Circulation* 1998; 97: 965-70.
70. Sacco R.L., Adams R., Albers G. et al.: Guidelines for prevention of stroke in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association Council on Stroke, co-sponsored by the Council on Cardiovascular Radiology and Intervention. *Stroke* 2006; 37: 577-617.
71. Urban P., Macaya C., Rupprecht H.J. et al.: Randomized evaluation of anticoagulation versus antiplatelet therapy after coronary stent implantation in high-risk patients: the multicentre aspirin and ticlopidine trial after intracoronary stenting (MATTIS). *Circulation* 1998; 98: 2126-32.
72. Hall P., Nakamura S., Maiello L. et al.: A randomized comparison of combined ticlopidine and aspirin therapy versus aspirin therapy alone after successful intravascular ultrasound-guided stent implantation. *Circulation* 1996; 93: 215-22.
73. Berger P.B., Steinhubl S: Clinical Implications of Percutaneous Coronary Intervention-Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events (PCI-CURE) Study: A US Perspective. *Circulation* 2002; 106: 2284-7.
74. Beinart S.C., Kolm P., Veledar E. et al.: Long-Term Cost Effectiveness of Early and Sustained Dual Oral Antiplatelet Therapy With Clopidogrel Given for Up to One Year After Percutaneous Coronary Intervention: Results From the Clopidogrel for the Reduction of Events During Observation (CREDO) Trial. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 761-9.

-
75. Antman E.M., Hand M., Armstrong P.W. et al.: 2007 Focused Update of the ACC/AHA 2004 Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction. *Circulation* 2008; 117: 296-329.
 76. Van de Werf F., Bax J., Betriu A. et al.: Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation. The Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2008; 29: 2909-45.
 77. Becker R.C., Meade T.W., Berger P.B. et al.: Antithrombotic and thrombolytic therapy. The primary and secondary prevention of coronary artery disease: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008; 133: 776S-814S.
 78. Ansell J., Hirsh J., Poller L. et al.: The pharmacology and management of the vitamin K antagonists: the Seventh ACCP Conference on antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004; 126: 204S-33S.
 79. Snow V., Qaseem A., Barry P. et al.: Management of venous thromboembolism: a clinical practice guideline from the American College of Physicians and the American Academy of Family Physicians. *Ann Intern Med* 2007; 146: 204-10.
 80. Landefeld C.S., Goldman L: Major bleeding in outpatients treated with warfarin: incidence and prediction by factors known at the start of outpatient therapy. *Am J Med* 1989; 87: 144-52.
 81. Kastrati A., Mehilli J., Dirschinger J. et al.: Restenosis after coronary placement of various stent types. *Am J Cardiol* 2001; 87: 34-9.
 82. Lip G.Y., Karpha M: Anticoagulant and antiplatelet therapy use in patients with atrial fibrillation undergoing percutaneous coronary intervention: the need for consensus and a management guideline. *Chest* 2006; 130: 1823-7.
 83. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00596570>
 84. Dewilde W., Ten Berg J.M., Trial Design: WOEST Trial: What is the optimal antiplatelet and anticoagulant therapy in patients with oral anticoagulation and coronary stenting. *Am Heart J* 2009; 158: 713-8.

-
85. Konstantino Y., Iakobishvili Z., Porter A. et al.: Aspirin, warfarin and a thienopyridine for acute coronary syndromes. *Cardiology* 2006; 105: 80-5.
 86. <http://www.pfp.edu.pl>
 87. Thygesen K., Alpert J.S., White H. et al.: Universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J* 2007; 28: 2525-38.
 88. Antman E.M., Morrow D.A., McCabe C.H. et al.: Enoxaparin versus unfractionated heparin as antithrombin therapy in patients receiving fibrinolysis for ST-elevation myocardial syndrome. Design and rationale for the Enoxaparin and Thrombolysis Reperfusion for Acute Myocardial Infarction Treatment-Thrombolysis in Myocardial Infarction study 25 (ExTRACT-TIMI 25). *Am Heart J* 2005; 149: 217-26.
 89. Poloński L., Gąsior M., Gierlotka M. et al.: Ostre zespoły wieńcowe-wnioski z największego polskiego rejestru ostrych zespołów wieńcowych (PL-ACS). *Kardiologia Po Dyplomie* 2006; 5: 13-20.
 90. Lopes R.D., Elliot L.E., White H.D. et al.: Antithrombotic therapy and outcomes of patients with atrial fibrillation following primary percutaneous coronary intervention: results from APEX-AMI trial. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: 468-76.
 91. <http://www.escardio.org/guidelines-surveys/ehs/prevention/Documents/euroaspireII-slideset.pdf>
 92. Fox K.A., Steg P.G., Eagle K.A. et al.: Decline in rates of death and heart failure in acute coronary syndromes, 1999-2006. *JAMA* 2007; 297(17): 1892-900.
 93. Mehta R.H., Roe M.T., Chen A.Y. et al.: Recent trends in the care of patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Arch Intern Med* 2006; 166: 2027-34.
 94. <http://www.rejestrozw.pl/>
 95. <http://www.outcomes-umassmed.org/grace/>
 96. Wang T.Y., Robinson L.A., Ou F.S. et al.: Discharge antithrombotic strategies among patients with acute coronary syndrome previously on warfarin

- anticoagulation: physician practice in the CRUSADE registry. *Am Heart J* 2008; 155: 361-8.
97. Oudot A., Steg P.G., Danchin N. et al.: Impact of chronic oral anticoagulation on management and outcomes of patients with acute myocardial infarction: data from the RICO survey. *Heart* 2006; 92: 1077-83.
98. Avezum A., Makdisse M., Spencer F. et al.: Impact of age on management and outcome of acute coronary syndrome: observations from the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Am Heart J* 2005; 149: 67-73.
99. Bhatt D.L., Scheiman J., Abraham N.S. et al.: ACCF/ACG/AHA 2008 Expert consensus document on reducing gastrointestinal risks of antiplatelet therapy and NSAID use. A report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. *Circulation* 2008; 118: 1894-909.
100. Sutfin T., Balmer K., Bostrom H. et al.: Stereoselective interaction of omeprazole with warfarin in healthy men. *The Drug Monitor* 1989; 11: 176-84.
101. Gilard M., Arnaud B., Cornily J.C. et al.: Influence of omeprazole on the antiplatelet action of clopidogrel associated with aspirin. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 256-60.
102. Dakik H.A., Barada K: Adverse outcomes associated with use of proton pump inhibitors and clopidogrel. *JAMA* 2009; 302: 30.
103. Rao S.V., Eikelboom J.A., Granger C.B. et al.: Bleeding and blood transfusion issues in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2007; 28: 1193-204.
104. Ferguson J.J., Califf R.M., Antman E.M. et al.: Enoxaparin vs unfractionated heparin in high-risk patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes managed with an intended early invasive strategy: primary results of the SYNERGY randomized trial. *JAMA* 2004; 292: 45-54.

-
105. Organisation to Assess Strategies for Ischemic Syndromes (OASIS-2) Investigators: Effects of recombinant hirudin (lepirudin) compared with heparin on death, myocardial infarction, refractory angina, and revascularisation procedures in patients with acute myocardial ischaemia without ST elevation: a randomised trial. *Lancet* 1999; 353: 429-38.
 106. PRISM Investigators: A comparison of aspirin plus tirofiban with aspirin plus heparin for unstable angina. Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management (PRISM) Study Investigators. *N Engl J Med* 1998; 338: 1498-505.
 107. Flaker G.C., Gruber M., Connolly S.J. et al.: Risks and benefits of combining aspirin with anticoagulant therapy in patients with atrial fibrillation: an exploratory analysis of stroke prevention using an oral thrombin inhibitor in atrial fibrillation (SPORTIF) trials. *Am Heart J* 2006; 152: 967-73.
 108. Sørensen R., Hansen M.L., Abildstrom S.Z. et al.: Risk of bleeding in patients with acute myocardial infarction treated with different combinations of aspirin, clopidogrel, and vitamin K antagonists in Denmark: A retrospective analysis of nationwide registry data. *Lancet* 2009; 374:1967-74.
 109. Grove E.L., Storey R.F: The right oral antithrombotics after acute coronary syndromes. *Lancet* 2009; 374: 1947-8.
 110. Rubboli A., Colletta M., Sangiorgio P., Di Pasquale G: Antithrombotic strategies in patients with an indication for long-term anticoagulation undergoing coronary artery stenting: safety and efficacy data from a single center. *Ital Heart J* 2004; 5: 919-25.
 111. Mattichack S.J., Reed P.S., Gallagher M.J. et al.: Evaluation of safety of warfarin in combination with antiplatelet therapy for patients treated with coronary stents for acute myocardial infarction. *J Interv Cardiol* 2005; 18: 163-6.
 112. Buresly K., Eisenberg M.J., Zhang X., Pilote L: Bleeding complications associated with combinations of aspirin, thienopyridine derivatives, and warfarin in elderly patients following acute myocardial infarction. *Arch Intern Med* 2005; 165: 784-9.

-
113. Sinaeve P.R.: The good, the bad and the ugly: triple therapy after PCI in patients requiring chronic anticoagulation. *Eur Heart J* 2007; 28: 657-8.
 114. CAPRIE Steering Committee: A randomized, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996; 348: 1329-39.
 115. Berger P.B., Bell M.R., Hasdai D. et al.: Safety and efficacy of ticlopidine for only 2 weeks after successful intracoronary stent placement. *Circulation* 1999; 99: 248-53.
 116. Batchelor W.B., Mahaffey K.W., Berger P.B. et al.: A randomized, placebo-controlled trial of enoxaparin after high-risk coronary stenting: the ATLAST trial. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 1608-13.
 117. Yusuf S., Zhao F., Mehta S.R. et al.: for 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. *N Eng J Med* 2001; 345: 494-502.
 118. Matias-Guiu J., Ferro J.M., Alvarez-Sabin J. et al.: Comparison of triflusal and aspirin for prevention of vascular events in patients after cerebral infarction. The TACIP study: A randomized, double-blind, multicenter trial. *Stroke* 2003; 34: 840-8.
 119. Ruiz-Nodar J.M., Marin F., Sanchez-Paya J. et al.: Efficacy and safety of drug-eluting stent use in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2009; 30: 932-9.
 120. Aoki J., Serruys P.W., van Beusekom H. et al.: Endothelial progenitor cell capture by stents coated with antibody against CD 34: the HEALING-FIM (Healthy Endothelial Accelerated Lining Inhibits Neointimal Growth-First in Man) Registry. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 1574-9.