

## **P2Y12 inhibitorlarının səbəb olduğu qanaxmanı necə dayandıraq?**

**Elnurə Qardaşova, Mərkəzi Klinika**

Qanaxma həm oral antikoagulyasiya (OAK), həm də antitrombositar preparat qəbul edən xəstələrdə tez-tez baş verən bir ağırlaşmadır. Hər iki qrupda mayor qanaxma il ərzində təxminən 5% hallarda baş verir<sup>1-8</sup>. Qanaxma riskinə baxmayaraq, P2Y12 inhibitoru və aspirindən ibarət ikili antitrombositar müalicə (İATM) kəskin koronar sindrom (KKS) və stent implantasiya edilməklə perkutan koronar müdaxilə (PKM) icra edilən xəstələrdə müalicənin əsasını təşkil edir. Bundan əlavə, daha potent P2Y12 inhibitorları, tikaqrelor və prasuqrel, klopidogreldən daha üstün tutulur, bu da qanaxma riskini daha da artırır<sup>9</sup>. KKS-dən sonra 12 ay ərzində İATM tövsiyyə edilir, lakin qanaxma riski yüksək olan xəstələrdə daha qısa müddət, dərman müalicəsi ilə təqib olunan xəstələrdə minimum bir ay və PKM icra edilən xəstələrdə isə 6 ay nəzərdə tutulmalıdır<sup>10, 11</sup>. Qanaxma və işemik hadisə prediktorlarının eyni olması və qanaxma zamanı antitrombotik dərmanların dayandırılması səbəbindən mayor qanaxma ölüm (11%), miokard infarktı və insult riskini əhəmiyyətli dərəcədə artırması ilə əlaqələndirilir<sup>12</sup>.

<sup>13</sup>. Buna görə də, antitrombotik müalicənin bərpaı klinik dilemma yaradır: antitrombotik müalicəyə vaxtından əvvəl yenidən başlanması təkrari qanaxmaya səbəb ola bilər, eyni zamanda yenidən başlamanın gecikdirilməsi xəstəni trombotik riskin artırma bilər.

### ***Yüngül qanaxma***

Bu yazıda yüngül, orta, ağır və həyati təhlükəli qanaxmaların müalicəsi ilə bağlı təlimatlara əsaslanan tövsiyələri müzakirə edəcəyik.

Avropa Kardiologiya Cəmiyyətinin (AKC) İATM təlimatı tibbi müdaxilə tələb etməyən əhəmiyyətsiz qanaxması olan xəstələrə antitrombotik müalicəni davam etdirməyi tövsiyə edir<sup>11</sup>. Xəstəxanada qalmadan tibbi yardım tələb edən yüngül qanaxma zamanı təlimat İATM-ni davam etdirməyi tövsiyə edir, lakin İATM müddəti yenidən qiymətləndirilməli və tikaqrelor/prasuqreldən klopidogrelə keçid nəzərə alınmalıdır<sup>11</sup>. Üçlü müalicə (OAK və İATM) zamanı ikili müalicəyə (OAK və klopidogrel) keçid nəzərdə tutulmalıdır<sup>11</sup>.

### ***Orta dərəcə qanaxma***

Əhəmiyyətli qan itkisi ( $\geq 2$  mmol/L hemoglobin) və ya xəstəxanaya yatış göstərişi olub, xəstə hemodinamik cəhətdən stabildirsə orta dərəcə qanaxma hesab edilir<sup>11</sup>. Avropa Kardiologiya Cəmiyyətinin (AKC) İATM təlimatı xüsusilə yuxarı mədə-bağırsaq qanaxması hallarında İATM-nin dayandırılmasını və tək antitrombositar müalicəyə, daha çox P2Y12 inhibitoruna keçidi tövsiyə edir. Məhdud ədəbiyyat məlumatlarına əsaslanaraq, qanaxma dayandırıldıqdan

sonra 3 gün ərzində İATM-yə yenidən başlamaq məsləhət görülür<sup>15, 16</sup>. Bundan əlavə, təlimat İATM müddətini qısaltmağı və daha az aqressiv P2Y12 inhibitoru olan klopidogrelə keçidi nəzərdən keçirməyi tövsiyə edir<sup>11</sup>.

#### Ağır dərəcə qanaxma

Hemodinamik cəhətdən stabil, xəstəxanaya yatış tələb edən, >3 mmol/L hemoglobin qan itkisi ilə müəyyən edilən ağır dərəcə qanaxma üçün də orta dərəcə qanaxmada qeyd edilən eyni tövsiyələr tətbiq edilir, əlavə olaraq müalicəyə baxmayaraq qanaxma davam edərsə, bütün antitrombotik dərmanların dayandırılmasını nəzərə almaq lazımdır. Antiplatelet müalicə alan intraserebral qanaxması olan xəstələri trombosit transfuziyası alan və almayan qruplara randomizə edən PATCH tədqiqatının nəticələrinə əsasən rutin trombosit infuziyası tövsiyə edilmir<sup>17</sup>. Trombosit transfuziyası alan qrupda ölüm və ya asılılıq riskinin artması (OR 1.84) aşkar edilmişdir<sup>18</sup>. Antitrombotik müalicə üçün Hollandiya təlimatı koronar arteriya xəstəliyi olan xəstələr üçün nisbi əks göstəriş olduğuna görə desamino-D-arginin vasopressin və ya desmopressini tövsiyə etmir<sup>14, 19</sup>.

#### *Həyati təhlükəli qanaxma*

Həyati təhlükəli və ya əlilliyə səbəb olan qanaxma (məsələn, gözdaxili qanaxma) zamanı bütün antitrombotik dərmanlar dərhal dayandırılmalıdır. Bundan sonra antitrombotik müalicəyə başlamaq yenidən dəyərləndirilməlidir<sup>11, 14, 19</sup>. Məhdud ədəbiyyat məlumatlarına əsaslanaraq, lobar qanaxması olan xəstələr istisna olmaqla, qanaxma dayandırıldıqdan təxminən bir ay sonra antitrombotik müalicəyə yenidən başlamaq məsləhət görülür.

#### *Antitrombositar müalicə alan xəstələrdə mədə-bağırsaq qanaxması*

ESGE (Avropa Qastrointestinal Endoskopiya Cəmiyyəti) təlimatı və ESC-nin (Avropa Kardiologiya Cəmiyyəti) ekspertlərin fikir birliyi sənədinə əsasən, ikincili profilaktika məqsədilə aspirin və ya İATM qəbul edən və yuxarı mədə-bağırsaq qanaxması olan xəstələrdə endoskopiya aktiv qanaxma göstərmədikdə aspirin və ya İATM qəbulunu davam etdirməyi tövsiyə edir<sup>15, 16</sup>. Endoskopiya aktiv qanaxması olan xəstələrdə aspirinin üç gün ərzində kəsilməsi nəzərdən keçirilməlidir, İATM qəbul edənlərdə P2Y12 inhibitorunu davam etdirilməli və aspirin üç gün müddətində kəsilməlidir<sup>15, 16</sup>. Eyni şəkildə, Amerika Qastroenterologiya Kollecinin kəskin aşağı mədə-bağırsaq qanaxması ilə bağlı təlimatı ikincili profilaktika üçün aspirin qəbulunu davam etdirməyi tövsiyə edir<sup>20</sup>. Lakin, İATM alan xəstələrdə P2Y12 inhibitorunu maksimum 7 gün müddətində kəsmək tövsiyə olunur, aspirin davam etdirilməlidir. Bununla belə, əgər xəstə 90 gün ərzində KKS-dən əziyyət çəkibsə və ya 30 gün ərzində koronar stent implantasiya edilibsə, İATM davam etdirilməlidir<sup>20</sup>. ESC İATM

təlimatı İATM müddətini qısaltmağı və klopidogrel və aspirindən ibarət İATM-yə keçidi nəzərdən keçirməyi tövsiyə edir<sup>11</sup>.

Yuxarıda qeyd olunanlara əlavə olaraq, ESGE təlimatı yuxarı mədə-bağırsaq qanaxması olan xəstələrdə yüksək dozada venadaxili proton pompa inhibitorlarının (PPI) dərhal başlamasını<sup>16</sup> və endoskopiyadan sonra infuziyayı 72 saata qədər davam etdirməyi tövsiyə edir<sup>16</sup>. Antitrombotik müalicə yenidən başlandıqda, oral PPI ilə müalicənin davam etdirilməsi tövsiyə olunur<sup>11, 15, 21-23</sup>.

### ***Antitrombotik müalicə alan xəstələrdə kəllədaxili qanaxma***

Dərin kəllədaxili qanaxma və trombotik riski yüksək olan xəstələrdə tək antitrombotik müalicəyə bir aydan sonra yenidən başlanılmalıdır<sup>24, 26</sup>. Lobar kəllədaxili qanaxması olan xəstələrdə antitrombotik müalicəyə yenidən başlamaq tövsiyə edilmir<sup>25</sup>. 3 aydan az müddətdə dərman örtüklü stent implantasiyası icra edilən KKS xəstələrində kəllədaxili qanaxmadan bir ay sonra aspirin və klopidogrel ilə İATM-ni yenidən başlamaq və İATM-ni mümkün olan minimum müddətə qədər davam etdirmək edilir<sup>9</sup>.

### ***Anemiya və son zamanlarda ürəyin işemik xəstəliyi***

Qanqöçürmə ilə bağlı Hollandiya təlimatı son <3 ay ərzində miokard infarktı keçirən və ya davam edən işemiyası olanlarda hemoqlobin səviyyəsi  $\leq 6$  mmol/L olan xəstələrə qan transfuziyasını tövsiyə edir<sup>27</sup>. Bununla belə, AKC (ESC) ST elevasiyasız Mİ təlimatı hemoqlobin səviyyələri <4,5 mmol/L (sinif IIb, LoE C) olduqda qan transfuziyasını tövsiyə edir<sup>9</sup>. Amerika Həkimlər Kolleginin klinik praktika təlimatı və Amerika Kardiologiya Kolleginin qanaxmanın idarə edilməsinə dair ekspertlərin fikir birliyi sənədi hədəf hemoglobin səviyyəsinin >5 mmol/L olmasını tövsiyə edir<sup>28</sup>.

### ***Nəticə***

Bu yazı antitrombotik müalicə zamanı qanaxması olan xəstələrin idarə edilməsinə dair mövcud ədəbiyyat və təlimatlardan tövsiyələri ümumiləşdirir. Ümumiyyətlə, lobar beyin qanaxmasından əziyyət çəkən xəstələr istisna olmaqla, qanaxma hadisəsindən sonra antitrombotik müalicəyə yenidən başlamaq tövsiyə olunur. Bununla belə, antitrombotik terapiyaya yenidən başlamaq qərarı hər bir xəstə üçün ayrıca qiymətləndirilməli və multidisiplinar müzakirəyə əsaslanmalıdır. Bundan əlavə, anemiyası olan KKS xəstələrini transfuziya strategiyasına (<6 mmol/L) uyğun müalicə etmək məsləhət görülür.

1. Baber U, Sartori S, Aquino M, et al. Use of prasugrel vs clopidogrel and outcomes in patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention in contemporary clinical practice: Results from the PROMETHEUS study. *Am Heart J.* 2017;188:73–81. doi: 10.1016/j.ahj.2017.02.013. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
2. Proietti M, Airaksinen KEJ, Rubboli A, et al. Time in therapeutic range and major adverse outcomes in atrial fibrillation patients undergoing percutaneous coronary intervention: the Atrial Fibrillation Undergoing Coronary Artery Stenting (AFCAS) registry. *Am Heart J.* 2017;190:86–93. doi: 10.1016/j.ahj.2017.05.016. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
3. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2009;361(12):1139–1151. doi: 10.1056/NEJMoa0905561. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
4. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2013;369(22):2093–2104. doi: 10.1056/NEJMoa1310907. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
5. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;365(11):981–992. doi: 10.1056/NEJMoa1107039. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
6. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;365(10):883–891. doi: 10.1056/NEJMoa1009638. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
7. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2007;357(20):2001–2015. doi: 10.1056/NEJMoa0706482. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
8. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2009;361(11):1045–1057. doi: 10.1056/NEJMoa0904327. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
9. Roffi M, Patrono C, Collet JP, et al. 2015 ESC guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: task force for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC) *Eur Heart J.* 2016;37(3):267–315. doi: 10.1093/eurheartj/ehv320. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

10. Mehran R, Baber U, Steg PG, et al. Cessation of dual antiplatelet treatment and cardiac events after percutaneous coronary intervention (PARIS): 2 year results from a prospective observational study. *Lancet*. 2013;382(9906):1714–1722. doi: 10.1016/S0140-6736(13)61720-1. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
11. Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, et al. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: The Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) *Eur Heart J*. 2017;39(3):213–260. doi: 10.1093/eurheartj/ehx419. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
12. Eikelboom JW, Mehta SR, Anand SS, et al. Adverse impact of bleeding on prognosis in patients with acute coronary syndromes. *Circulation*. 2006;114(8):774–782. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.612812. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
13. Steg PG, Huber K, Andreotti F, et al. Bleeding in acute coronary syndromes and percutaneous coronary interventions: position paper by the Working Group on Thrombosis of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2011;32(15):1854–1864. doi: 10.1093/eurheartj/ehr204. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
14. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, et al. Updated European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace*. 2015;17(10):1467–1507. doi: 10.1093/europace/euv309. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
15. Halvorsen S, Storey RF, Rocca B, et al. Management of antithrombotic therapy after bleeding in patients with coronary artery disease and/or atrial fibrillation: expert consensus paper of the European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis. *Eur Heart J*. 2017;38(19):1455–1462. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
16. Gralnek IM, Dumonceau JM, Kuipers EJ, et al. Diagnosis and management of nonvariceal upper gastrointestinal hemorrhage: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) guideline. *Endoscopy*. 2015;47(10):a1–a46. doi: 10.1055/s-0034-1393172. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
17. Writing Committee. Tomaselli GF, Mahaffey KW, et al. 2017 ACC expert consensus decision pathway on management of bleeding in patients on oral anticoagulants: a report of the American College of Cardiology task force on expert consensus decision pathways. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(24):3042–3067. doi: 10.1016/j.jacc.2017.09.1085. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

18. Baharoglu MI, Cordonnier C, Al-Shahi Salman R, et al. Platelet transfusion versus standard care after acute stroke due to spontaneous cerebral haemorrhage associated with antiplatelet therapy (PATCH): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2016;387(10038):2605–2613. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30392-0. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
19. Huisman MV, Bakx R, Coppens M, et al. *Richtlijn Antitrombotisch beleid*. 2015. [[Google Scholar](#)]
20. Strate LL, Gralnek IM. ACG clinical guideline: management of patients with acute lower gastrointestinal bleeding. *Am J Gastroenterol*. 2016;111(4):459–474. doi: 10.1038/ajg.2016.41. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
21. Abraham NS, Hlatky MA, Antman EM, et al. ACCF/ACG/AHA 2010 expert consensus document on the concomitant use of proton pump inhibitors and thienopyridines: a focused update of the ACCF/ACG/AHA 2008 expert consensus document on reducing the gastrointestinal risks of antiplatelet therapy and NSAID use: a report of the American College of Cardiology foundation task force on expert consensus documents. *Circulation*. 2010;122(24):2619–2633. doi: 10.1161/CIR.0b013e318202f701. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
22. Yeomans N, Lanas A, Labenz J, et al. Efficacy of esomeprazole (20 mg once daily) for reducing the risk of gastroduodenal ulcers associated with continuous use of low-dose aspirin. *Am J Gastroenterol*. 2008;103(10):2465–2473. doi: 10.1111/j.1572-0241.2008.01995.x. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
23. Ray WA, Chung CP, Murray KT, et al. Association of proton pump inhibitors with reduced risk of warfarin-related serious upper gastrointestinal bleeding. *Gastroenterology*. 2016;151(6):1105–1112.e10. doi: 10.1053/j.gastro.2016.08.054. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
24. Nielsen PB, Larsen TB, Skjoth F, et al. Restarting anticoagulant treatment after Intracranial hemorrhage in patients with atrial fibrillation and the impact on recurrent stroke, mortality, and bleeding: a nationwide cohort study. *Circulation*. 2015;132(6):517–525. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.015735. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
25. Biffi A, Halpin A, Towfighi A, et al. Aspirin and recurrent intracerebral hemorrhage in cerebral amyloid angiopathy. *Neurology*. 2010;75(8):693–698. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181eee40f. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
26. Teo KC, Lau GKK, Mak RHY, et al. Antiplatelet resumption after antiplatelet-related intracerebral hemorrhage: a retrospective hospital-based study. *World*

*Neurosurg.* 2017;106:85–91. doi: 10.1016/j.wneu.2017.06.015. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

27. van Rhenen DJ, Haas FJLM, de Vries RRP. *Transfusiegids*. 2011. [[Google Scholar](#)]

28. Qaseem A, Humphrey LL, Fitterman N, et al. Treatment of anemia in patients with heart disease: a clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med.* 2013;159(11):770–779. doi: 10.7326/0003-4819-159-11-201312030-00009. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]