

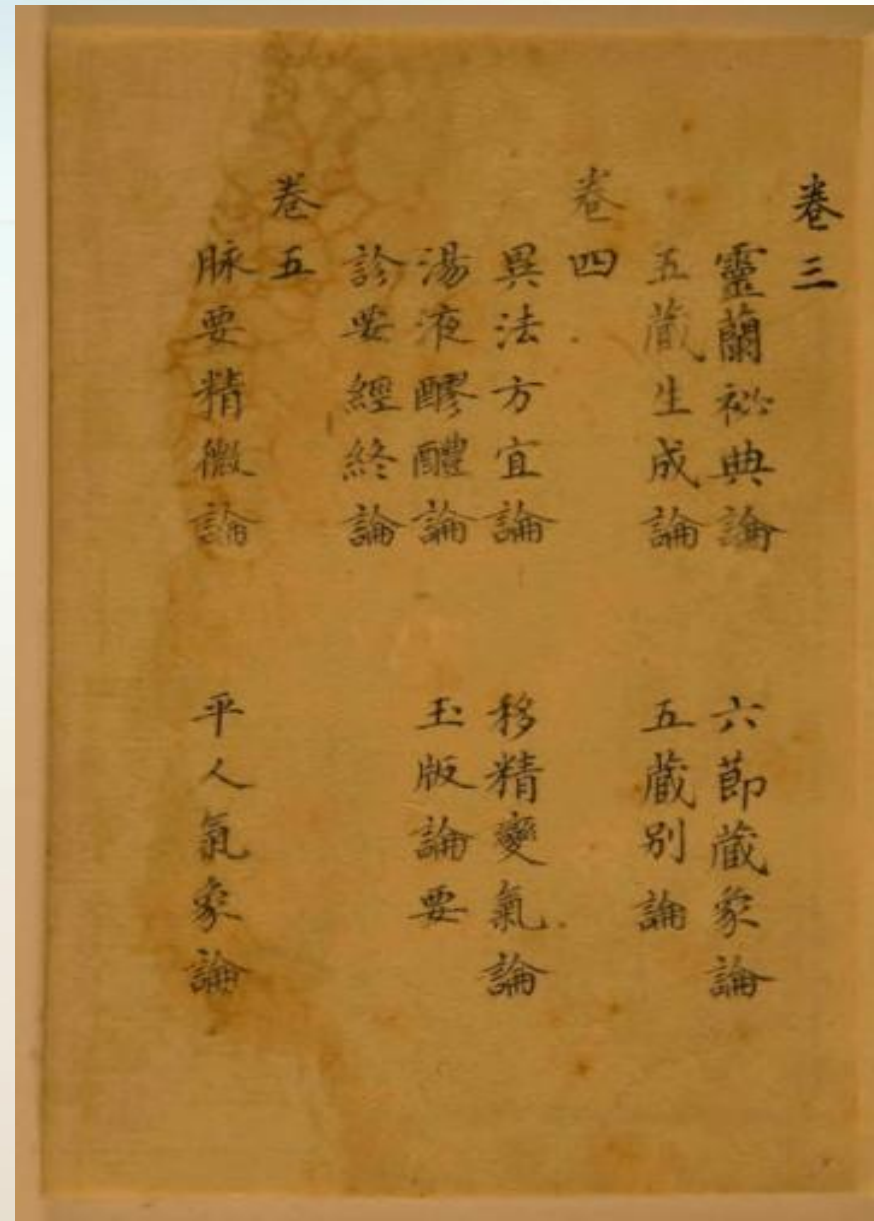
# **Оценка и баланс на рисковете от тромбоза и кървене – гледната точка на кардиолога**

Доц. Елина Трендафилова  
Национална Кардиологична Болница

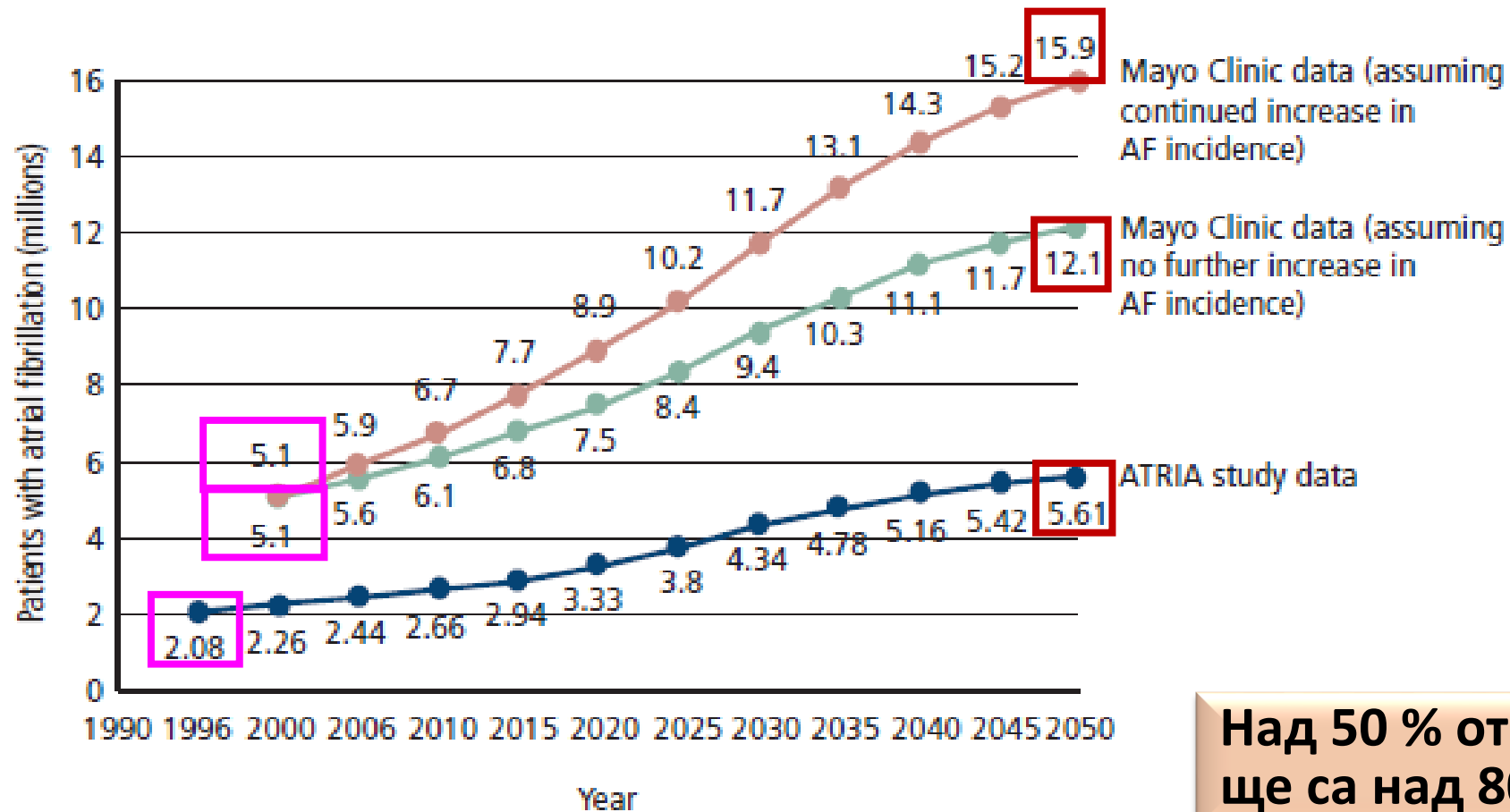
# ПМ е известно отпреди 2 000 години

"Когато пулсът е нередовен и треперещ, а ударите се явяват през интервали, тогава импулсът на живота повяхва... "

Huang Ti (Nei Ching Su Wen)



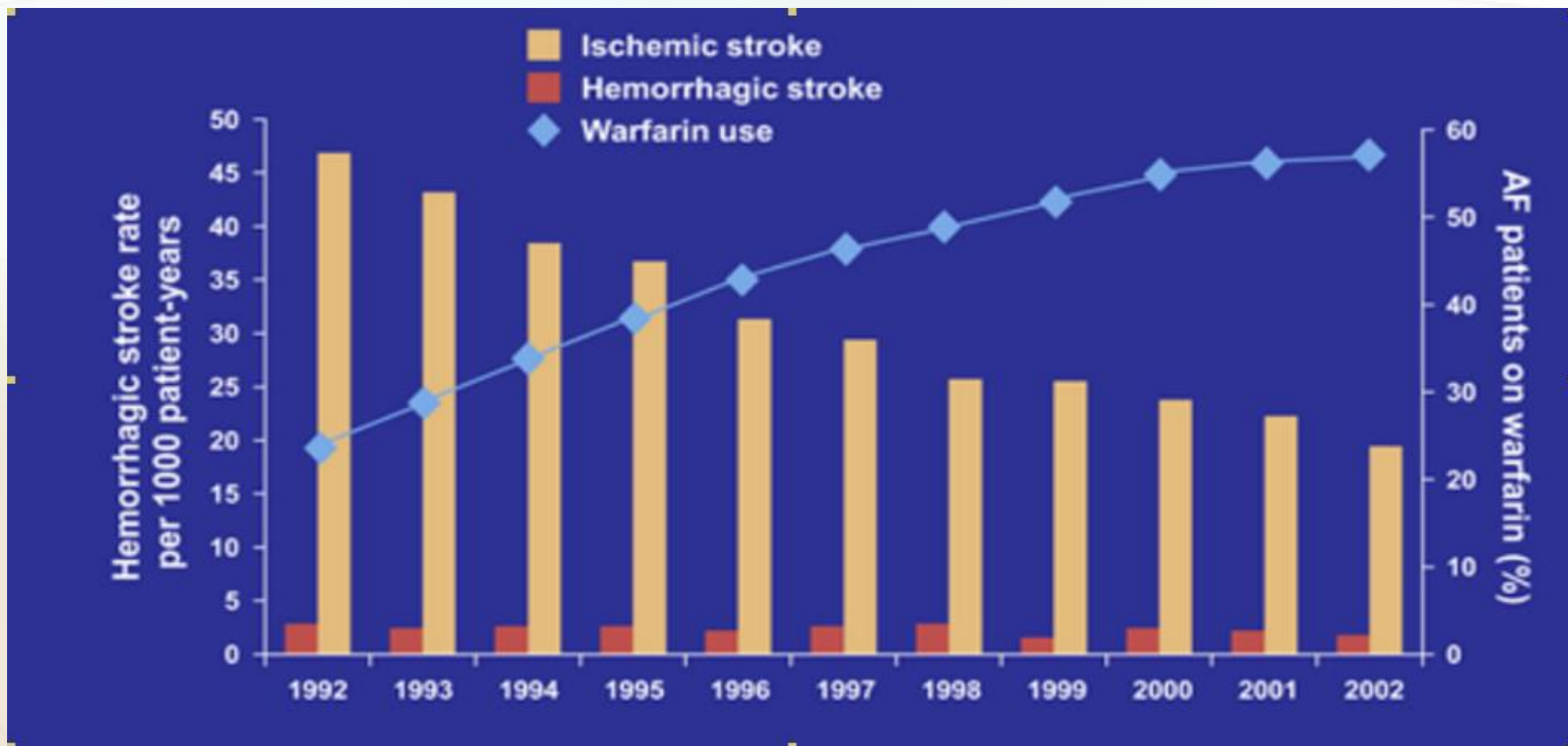
# ПМ – епидемията на 21 век



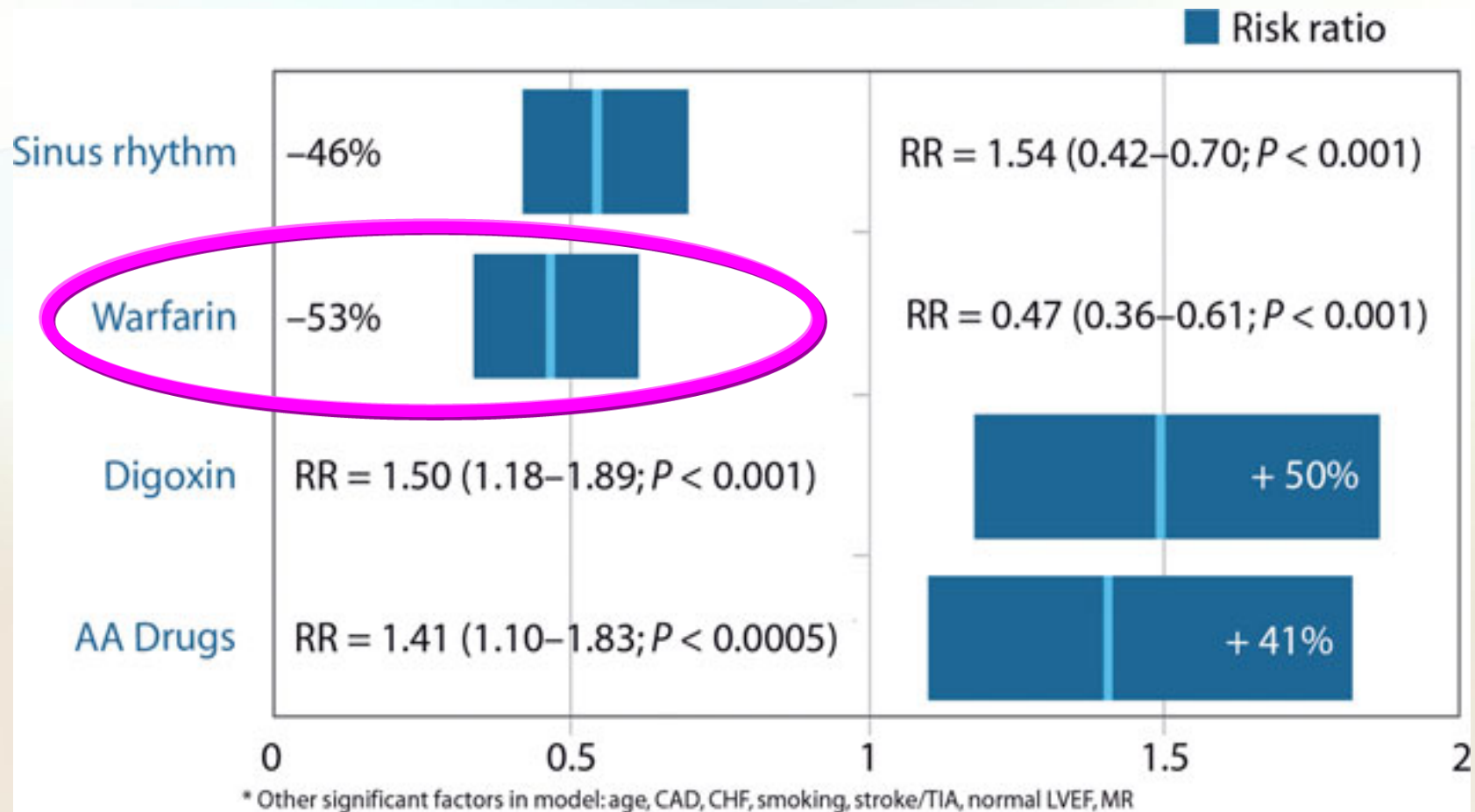
Над 50 % от болните  
ще са над 80 години

# Фактори, които са повлияли за намаляване на смъртността от инсулт

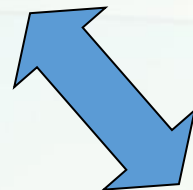
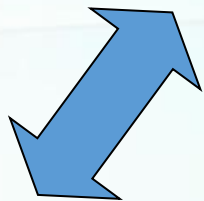
## ОАК при емболичен инсулт и ПМ



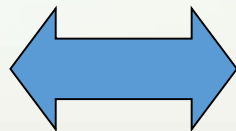
# ОАК намаляват смъртността при ПМ



**СМЪРТНОСТ**



**КЪРВЕНЕ**



**ТРОМБОЗА**

**Безопасност на пациентите**

**Емболичен риск**

**Риск от кървене**

# ESC 2016 препоръки за оценка на риска при ПМ

Препоръка	Клас	Ниво
CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc скор се препоръчва за оценка на <b>риска от инсулт</b> при пациенти с ПМ	I	A
Скоровете за оценка на <b>риска от кървене</b> трябва да се имат предвид при пациенти с ПМ и ОАК, за да се идентифицират модифицируемите рискови фактори за голямо кървене.	IIa	B
Биомаркери като hsTn и нартиуретични пептиди може да се имат предвид за <b>допълнително прецизиране на риска от инсулт и кървене</b> при пациенти с ПМ.	IIa	B

„ Други, по-малко доказани РФ за инсулт са нестабилен INR и нисък TTR при пациенти на ВКА, предишно кървене или анемия, ексцесивен прием на алкохол, намалена съпричастност към терапията, ХБЗ, повишени биомаркери – hsTn и NT-proBNP.“



# Препоръките подкрепят индивидуализираното лечение и грижи за пациентите с ПМ

“Препоръките не пренебрегват по какъвто и да е начин индивидуалната отговорност на лекарите да вземат подходящи и точни решения, като се съобразяват със здравословното състояние на всеки пациент и след консултация с него”



“Лечението и грижите трябва да са съобразени с индивидуалните нужди и предпочитания”



NICE

“...антитромботичната терапия трябва да бъде индивидуализирана въз основа на споделеното вземане на решение след обсъждане на абсолютния и относителен риск от инсулт и кървене и ценностите и предпочитанията на пациента”



# Индивидуализиране на антикоагулантната терапия

Риск за кървене

Риск за инсулт

Коморбидност на  
пациента

Предпочитания на  
пациента

**Подходящ ОАК  
в адекватна доза  
за оптимимални резултати**

Съпътстваща  
терапия

Начин на живот на  
пациента

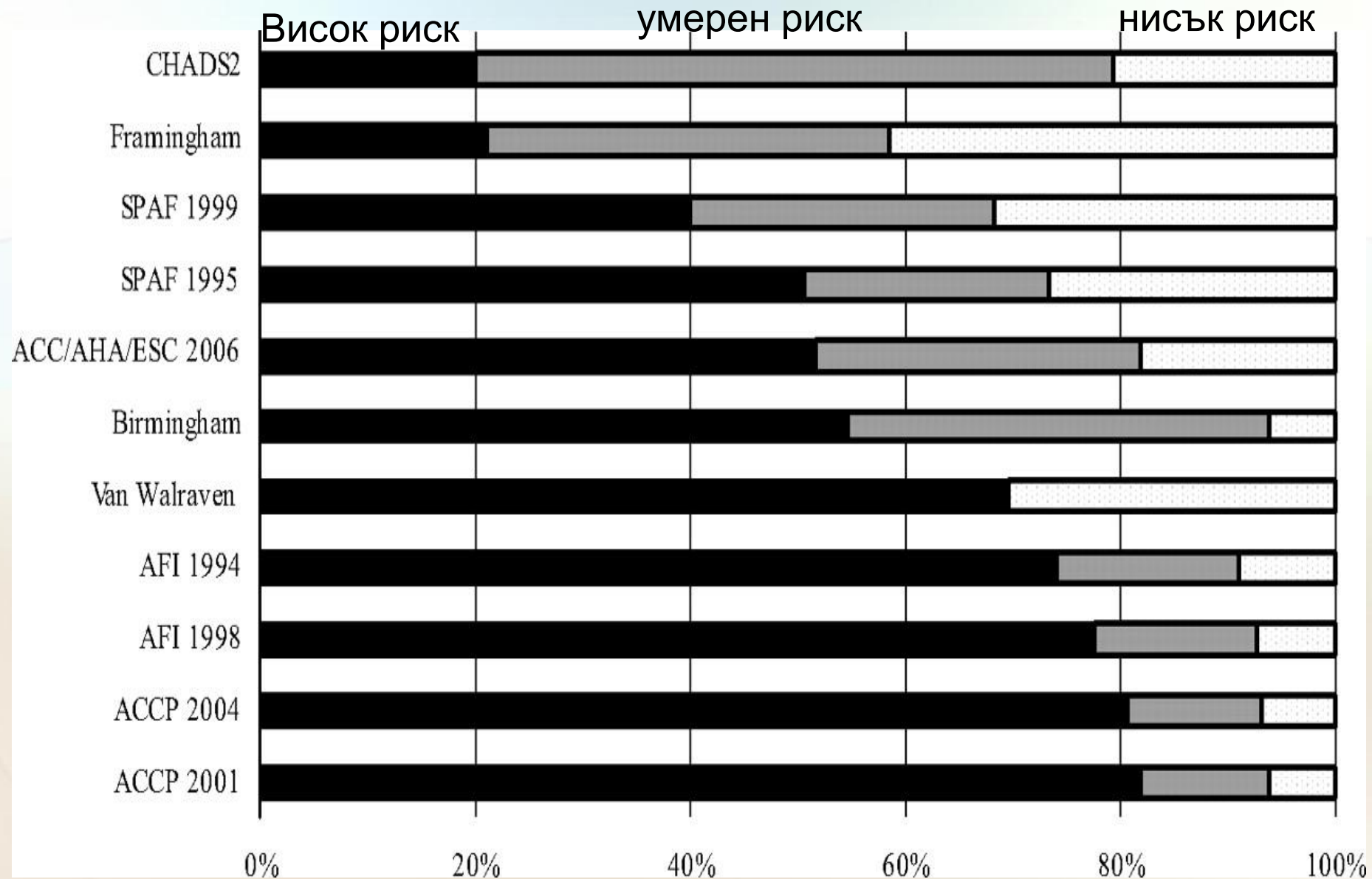
Наличие на  
неутрализиращо  
средство

Дългосрочна  
ефикасност и  
безопасност

**Оптимални резултати: профилактика на исхемичен и хеморагичен инсулт, без компромис по отношение на безопасността**

# **Оценка на риска от инсулт и системни емболии**

# 12 различни скали за оценка на риска от инсулт при ПМ



# CHADS<sub>2</sub> скор и риск от ИМИ при ПМ

СН	1
Хипертония	1
Възраст ≥75 години	1
Диабет	1
Инсулт / ТИА	2

Сума от  
точките

CHADS <sub>2</sub>	Честота на ИМИ (95% CI)*
6	18.2 (10.5–27.4)
5	12.5 (8.2–17.5)
4	8.5 (6.3–11.1)
3	5.9 (4.6–7.3)
2	4.0 (3.1–5.1)
1	2.8 (2.0–3.8)
0	1.9 (1.2–3.0)

\*за 100 пациенто-години без анти тромбозна терапия

# CHADS<sub>2</sub>

СН	1 т.
АХ	1 т.
Възраст > 75 год.	1 т.
Диабет	1 т.
Инсулт или ТИА	2 т.

	Score	Честота на инсульта
НИСЪК	0	1.9 (1.2 -3.0)
умерен	1	2.8 (2.0-3.8)
	2	4.0 (3.1-5.1)
ВИСОК	3	5.9 (4.6-7.3)
	4	8.5 (6.3 -11.1)
	5	12.5 (8.2-17.5)
	6	18.2 (10.5-17.4)

НИСЪК РИСК (0 т.)	АСПИРИН
УМЕРЕН РИСК (1-2 т.)	АСПИРИН ИЛИ ОАК
ВИСОК РИСК (≥ 3 т.)	ОАК (INR 2.0 – 3.0)

# Рискови фактори за исхемичен инсулт/ТИА/системен емболизъм при предсърдно мъждене

Рисков фактор	Многовариантно съотношение на риска (95% CI)
<b>Възраст (г.)</b> <65	1.0 (референтно)
65-74	<b>2.97</b> (2.54–3.48)
≥75	<b>5.28</b> (4.57–6.09)
Женски пол	1.17 (1.11–1.22)
<b>Предходен исхемичен инсулт</b>	<b>2.81</b> (2.68–2.95)
Интракраниална хеморагия	1.49 (1.33–1.67)
Съдово заболяване (всяко)	1.14 (1.06–1.23)
• Миокарден инфаркт	1.09 (1.03–1.15)
• Предходен АКБ	1.19 (1.03–1.33)
• Исхемична болест на сърцето	1.22 (1.12–1.32)
Артериална хипертония	1.17 (1.11–1.22)
Сърдечна недостатъчност(анамнеза)	0.98 (0.93–1.03)
Захарен диабет	1.19 (1.13–1.26)
Заболяване на щитовидната жлеза	1.00 (0.92–1.09)
Тиреотоксикоза	1.03 (0.83–1.28)

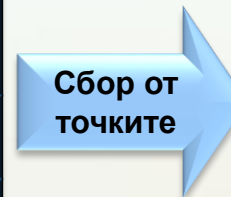
## Рискови фактори за тромбоемболични събития при пациенти с ПМ: многовариантна оценка на съотношението на риска

Рискови фактори	Изчислено съотношение на риска	Резултат по CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -Vasc
Възраст ≥75 години (референт <65 години)		2
Възраст 65-74 години (референт <65 години)		1
Предходен исхемичен инсулт		2
Женски пол		1
Съдово заболяване		1
Артериална хипертония		1
Захарен диабет		1
Анамнеза за сърдечна недостатъчност		1
Анамнеза за интракраниална хеморагия		0
Източници		



# CHA2DS2-VASc скор – какво стои зад цифрите?

CHA2DS2-VASc	
Преживян инсулт или ТИА или СЕ	2
Възраст $\geq 75$ год.	2
СН*	1
Хипертония	1
Диабет	1
Възраст 65–74 години	1
Женски пол	1
Съдово заболяване	1



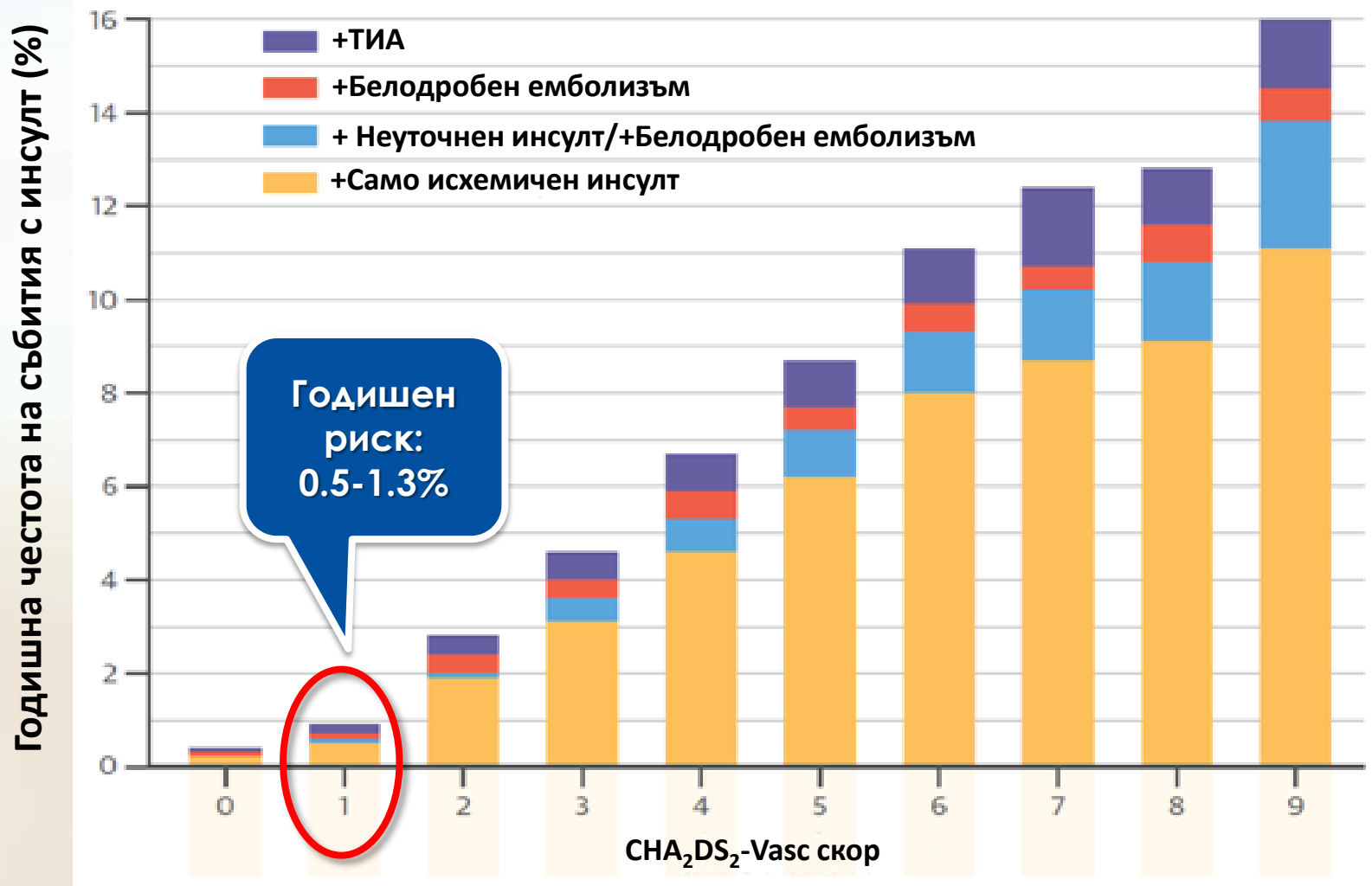
CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc	1-год. честота на ИМИ
9	23.64%
8	22.38%
7	21.50%
6	19.74%
5	15.26%
4	9.27%
3	5.92%
2	3.71%
1	2.01%
0	0.78%

\*или намалена систолна функция (ЛК ФИ  $\leq 40\%$ )

# CHADS<sub>2</sub> в сравнение с CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc при пациентите от Euro Heart AF servey

	ТЕ риск			Предсказваща стойност
	нисък	умерен	висок	C-статистика
<b>CHADS<sub>2</sub></b>				
Пациенти (%)	20.4	34.9	44.7	0.586
ТЕ събития (%/г.)	1.4	1.9	3.1	
<b>CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc</b>				
пациенти (%)	9.2	15.1	75.7	0.606
ТЕ събития (%/г.)	0.0	0.6	3.0	

# Дилемата $CHA_2DS_2$ -Vasc = 1



Риск от инсулт, изчислен от Шведския национален пациентски регистър (RIKS);

## Variable, often low stroke rates in AF patients with CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc scores of 1 for men and 2 for women

Study	Population	CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc score	No of events / No of subjects or patients-years (PY)	Outcome	Event rate per year (%) or incidence rate per 100 person-years (95% CI)	
					Without anticoagulation	On anticoagulation
Lip 2010 <sup>4</sup>	European patients seen admitted to hospital	1 (men and women)	1/162	Ischaemic stroke, peripheral embolism, or pulmonary embolism	0.6 (0–3.4)	
Lip 2010 <sup>5</sup>	Anticoagulated AF clinical trial cohort (SPORTIF III and V)	1 (men and women)	3/422	Thromboembolic events		0.5 (0.1–1.3)
Poli 2011 <sup>6</sup>	AF patients enrolled in Italian clinics	1 (men and women)	1/35	Thromboembolic events		0.8
Olesen 2011 <sup>7</sup>	Danish population admitted to hospital	1 (men and women)	265/15866 PY	Hospital admission or death due to ischaemic stroke, peripheral artery embolism, or TIA	1.6 (1.4–1.9)	1.3 (1.0–1.6)
Olesen 2011 <sup>8</sup>	Danish population admitted to hospital	1 (men and women)	~8203	Hospital admission or death due to ischaemic stroke, peripheral artery embolism, and pulmonary embolism	2.0 (1.7–2.4)	
Friberg 2012 <sup>2</sup>	Swedish population admitted to hospital	1 (men and women)	~6770	Stroke, TIA, or peripheral emboli	0.9	
Guo 2013 <sup>10</sup>	Chinese AF patients admitted to hospital	1 (men and women)	~114	Ischaemic stroke, pulmonary embolism, or peripheral embolism	0.9	
Coppens 2013 <sup>11</sup>	AVERROES and ACTIVE trial antiplatelet patients	1 (men and women)	27/1224	Ischaemic or unspecified stroke, or systemic embolus	0.9 (0.6–1.3)	
Forslund 2014 <sup>12</sup>	AF patients in the Stockholm region	1 (men and women)	-	Ischaemic stroke	0.5	0.3
Chao 2015 <sup>13</sup>	Hospital or outpatient Taiwanese AF patients	1 men	1858/67673 PY	Ischaemic stroke	2.8 (2.6–2.9)	
		2 women	1174/46058 PY	Ischaemic stroke	2.6 (2.4–2.7)	
Lip 2015 <sup>14</sup>	Danish population admitted to hospital	0 men, 1 women	65/13370 PY and 27/3078 PY	Ischaemic stroke or systemic embolus	0.5	0.9
		1 men, 2 women	133/8571 PY and 55/5172 PY	Ischaemic stroke or systemic embolus	1.6	1.1
Friberg 2015 <sup>15</sup>	Swedish nationwide health registry	1 men	~12298 <sup>b</sup>	Ischaemic stroke	0.5–0.7	
		1 women	~12298 <sup>b</sup>	Ischaemic stroke	0.1–0.2	
van den Ham 2015 <sup>16</sup>	Linked data from UK primary care	1 (men and women)	130/16800 PY	Ischaemic stroke	0.8	
		2 (men and women)	412/21500 PY	Ischaemic stroke	1.9	
Allen 2016 <sup>17</sup>	Linked data from UK primary care	1 men	137/20422	Ischaemic or unclassified stroke	0.8 (0.6–0.9)	0.5 (0.3–0.7)
		2 women	72/10872	Ischaemic or unclassified stroke	0.7 (0.6–0.9)	0.5 (0.3–0.9)

ACTIVE = Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events; AF = atrial fibrillation; AVERROES = Apixaban VERSus acetylsalicylic acid to pRevent strOkES; CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc = Congestive Heart failure, hypertension, Age  $\geq 75$  (doubled), Diabetes, Stroke (doubled), Vascular disease, Age 65–74, and Sex (female); ESC = European Society of Cardiology; PY = person-years; SPORTIF = Stroke Prevention using Oral antiplatelet treatment in atrial fibrillation; TIA = transient ischaemic attack; UK = United Kingdom.

<sup>a</sup>Data not reported separately. <sup>b</sup>Total sample size for women and men combined.

# Предложение за алгоритъм за оценка на тромбоемболичния риск при пациенти с ПМ

## Пациент с неклапно ПМ

Оценка на тромбоемболичния риск по CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc скор

CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc ≥1 при мъже  
или  
CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc ≥2 при жени

ДА

Антикоагулантна терапия,  
за предпочитане с НОАК

НЕ

Допълнително оценяване на риска:

- за ОСА (анамнеза, физикален преглед, скала на Epworth за оценка на сънливостта или полисомнография)
- за нарушена бъбречна функция (креатинин, скорост на гломерулна филтрация)
- за тромб в лявото предсърдие, други ехографски показатели за тромбоемболичен риск (ТТЕ и/или ТЕЕ, ако е приложимо)
- за биохимични биомаркери на тромбоемболизъм (пикочна киселина, липиди, D-димер, BNP, NT-proBNP, vWF и други, съответно приложими)
- за други рискови фактори, приложими за стратификация на риска в реалната практика (напр. дислипидемия, тютюнопушене и др. )

Много/един силен допълнителен рисков  
фактор за тромбоемболия

ДА

Обмисляне на антикоагулантна  
терапия, за предпочитане с НОАК

НЕ

Не прилагайте антикоагулантна  
терапия

# Оценка на риска от кървене

# Рискът от кървене корелира с HAS-BLED score

## Euro Heart Survey AF



HAS-BLED скор	
Хипертония (САН над 160)	1
ХБЗ – диализа, трансплантация или креатинин над >200 $\mu\text{mol/L}$	1
Чернодробно заболяване – цироза или билирубин >2x с AST/ALT/AP >3x ГРГ	1
Анамнеза за инсулт	1
Анамнеза за голямо кървене или предиспозиция	1
Лабилен INR (нестабилен/висок INR, TTR<60%)	1
Възраст > 65 г.	1
Антиагреганти, НСПВС	1
Анамнеза за алкохол $\geq 8$ питиета/седм.	1

# ATRIA скор за оценка на риска от кървене

## ATRIA Risk Assessment Pocket Guide

A validated risk scheme to predict warfarin-associated hemorrhage.

The information provided here, including the CHADS<sub>2</sub>, CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc, ATRIA and HAS-BLED models for stroke and bleeding risk assessment, is not intended to provide medical advice or medical diagnosis. There are limitations to these models, including that the risk calculation and output of the models are based on the data that are input into the models and not on other factors. Only a trained medical professional can assess the potential benefits and risks of any course of treatment for an individual patient.

FOLD HERE

FOLD HERE

Add up the score of major risk factors in the table to determine your patient's risk level.

### Major risk factors and assigned score

ATRIA risk	Score
Anemia (hemoglobin <13 g/dL in men, <12 g/dL in women)	3
Severe renal disease (GFR <30 mL/min; dialysis dependent)	3
Age ≥75	2
Any prior hemorrhagic diagnosis	1
Diagnosed hypertension	1

Risk score	Risk level	Annualized hemorrhage rate
0-3	Low	0.76%
4	Intermediate	2.62%
5-10	High	5.76%

FOLD HERE

Reference: 1. Fang MC, Go AS, Chang Y, et al. A new risk scheme to predict warfarin-associated hemorrhage: the ATRIA (Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation) study. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58:395-401.



# ORBIT скор за оценка на риска от кървене

показател	ТОЧКИ
Възраст над 74 г.	1
Анемия – Хб под 130 за мъже и 120 за жени или Хт под 40% за мъже и под 36% за жени	2
Анамнеза за кървене	2
ХБЗ с eGFR под 60 мл/мин/1,73 м2	1
Терапия с антиагреганти	1

## Select ABC risk to calculate

ABC-Stroke risk | ABC-Bleeding risk | ABC-Stroke and ABC-Bleeding risk

### ABC-Stroke and ABC-Bleeding risk calculation:

Prior stroke:  Yes  No  
Prior Bleeding:  Yes  No  
Age (years):  Accepted range 44 - 90 (years)  
hs-troponin T (ng/L):  Accepted range 3.3 - 66 (ng/L)  
NT-proBNP (ng/L):  Accepted range 25 - 5900 (ng/L)  
GDF-15 (ng/L):  Accepted range 450 - 7250 (ng/L)  
Hemoglobin (g/dL):  Accepted range 10.5 - 17.8 (g/dL)

### Result

You entered:

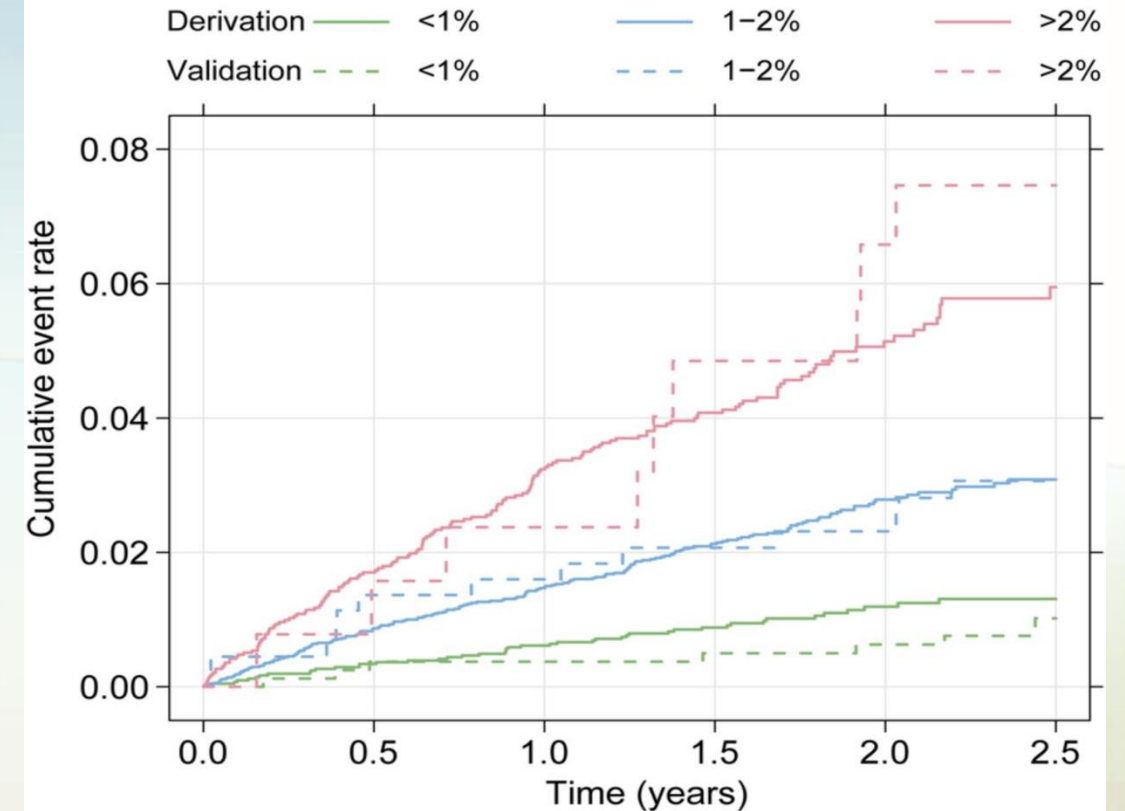
Variables for ABC-Stroke score: Prior stroke = Yes, age = 80, cTnT = 3.3, NT-proBNP = 25

Variables for ABC-Bleeding score: Prior bleeding = Yes, age = 80, cTnT = 3.3, GDF-15 = 450, HB = 10.5

The ABC-stroke risk score<sup>1</sup>: Predicted one year stroke/SE risk = 0.7%

The ABC-bleeding risk score<sup>2</sup>: Predicted one year bleeding risk = 1.4%

### ABC 1-year risk classes



**Кумулативен риск от инсулт, предиктиран за 1 година с ABC скор**

- Нисък риск <1%
- Умерен риск 1–2%
- Висок риск >2%

# Рискови фактори за кървене при пациенти с ПМ, приемащи антикоагуланти

## Модифицируеми рискови фактори за кървене

Хипертония (САН >160 mmHg)

Лабилен INR или TTR <60% при пациенти, приемащи VKA

Медикаменти, предразполагащи към кървене, напр. антиагреганти и НСПВС

Прекомерна употреба на алкохол ( $\geq 8$  питиета седмично)

Анемия

Нарушена бъбречна функция

Нарушена чернодробна функция

Нарушена функция или намален брой на тромбоцитите

## Немодифицируеми рискови фактори

Възраст (>65 години) ( $\geq 75$  години)

Анамнеза за масивно кървене

Предшестващ инсулт

Бъбречно заболяване, зависимо от диализа, или бъбречна трансплантация

Чернодробна цироза

Злокачествено заболяване

Генетични фактори

Рискови фактори според биомаркери

Високочувствителен тропонин

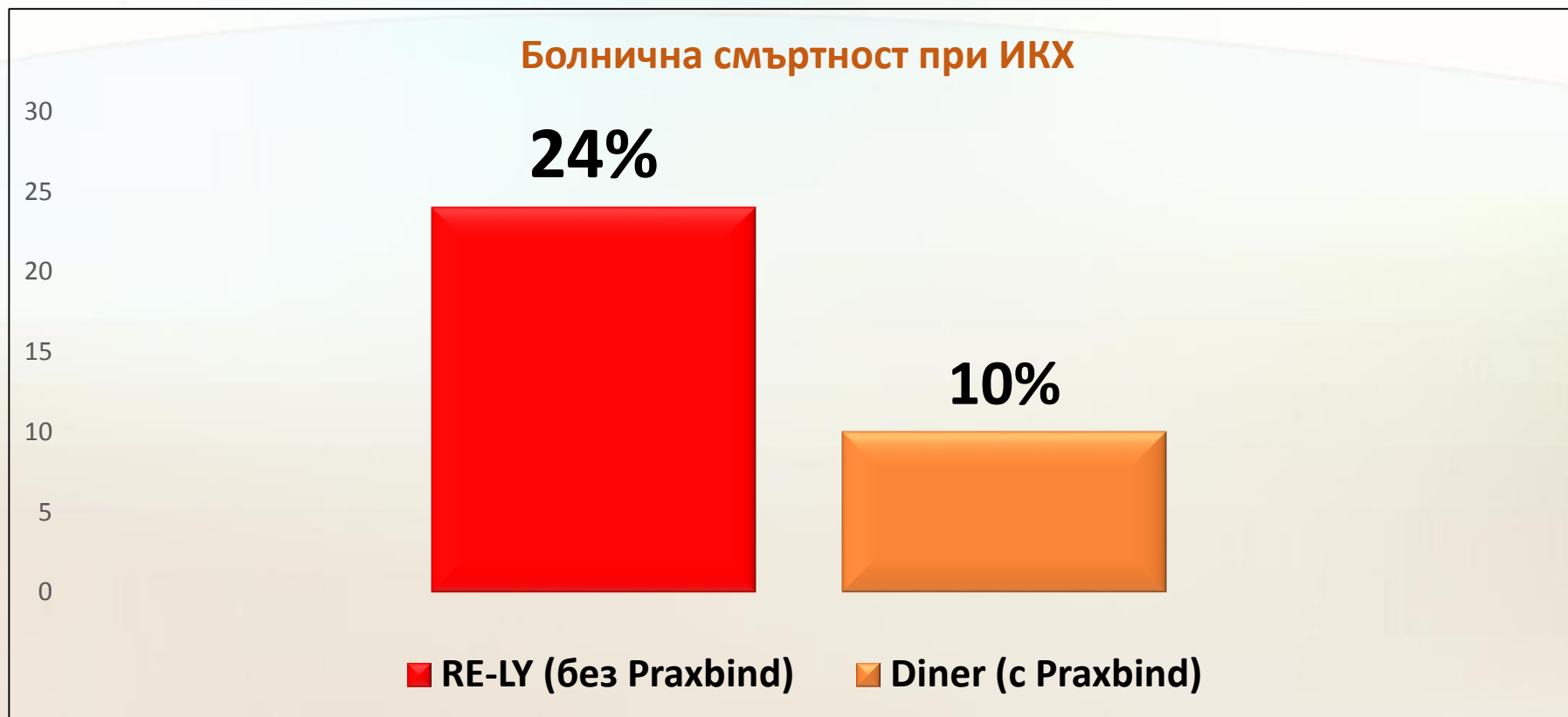
Диференциращ растежен фактор-15

Серумен креатинин / изчислен креатининов клирънс

# ПМ – баланс на рисковете

- Исхемичен инсулт  
смъртност/инвалидизация на 30 ден **24%**
- ИКХ  
смъртност на 30 ден **46%**
- Смъртност поради ГИ кървене от антитромбозна терапия
- Горен ГИ тракт – **2,7% (10%)**
- Долен ГИ тракт - **2,9% (5%)**

# Наличието на антидот има значение при спешни ситуации!





# Балансиране на риска

# Баланс емболичен риск / риск от кървене

Емболичен риск CHA2DS2-VASc скор	Риск от кървене HAS-BLED скор
Хипертония	Хипертония
Възраст $\geq 75$ години години	Напреднала възраст ( $>65$ години)
Възраст 65–74	
Инсулт / ПНМК / системна тромбемболия	Инсулт
Сърдечна недостатъчност / ЛК дисфункция (ФИ $< 40\%$ )	Лабилен INR
Съдово заболяване (инфаркт, аортна плака, периферно-съдова болест)	Анормална бъбречна или чернодробна функция
Захарен диабет	Кървене
Женски пол	Медикаменти – антитромбоцитни или алкохол

# Употреба и злоупотреба на резултата от оценката на риска от кървене при ПМ

- **HAS-BLED** прогнозира голямо кървене при пациентите с ПМ, независимо от антитромбозното лечение и подчертава **обратимите** рискови фактори, които трябва да се имат предвид при проследяването
- Предлагани са и други скали за оценка на риска от кървене: **ATRIA**, **ORBIT** и напоследък **ABC**, която включва и биомаркери
- Въпреки че новите скали могат да подобрят прогнозирането на риска от кървене, **простотата и практическата приложимост** са от основно значение за ежедневната им клинична употреба
- Добавянето на **биомаркери** със сигурност ще подобри прогностичната стойност на клиничния резултат, въпреки че лекуващият лекар ще трябва да чака резултатите от изследванията
- **Резултатът от оценката на риска от кървене не трябва да се използва за изключване на пациента от антикоагулантна терапия**



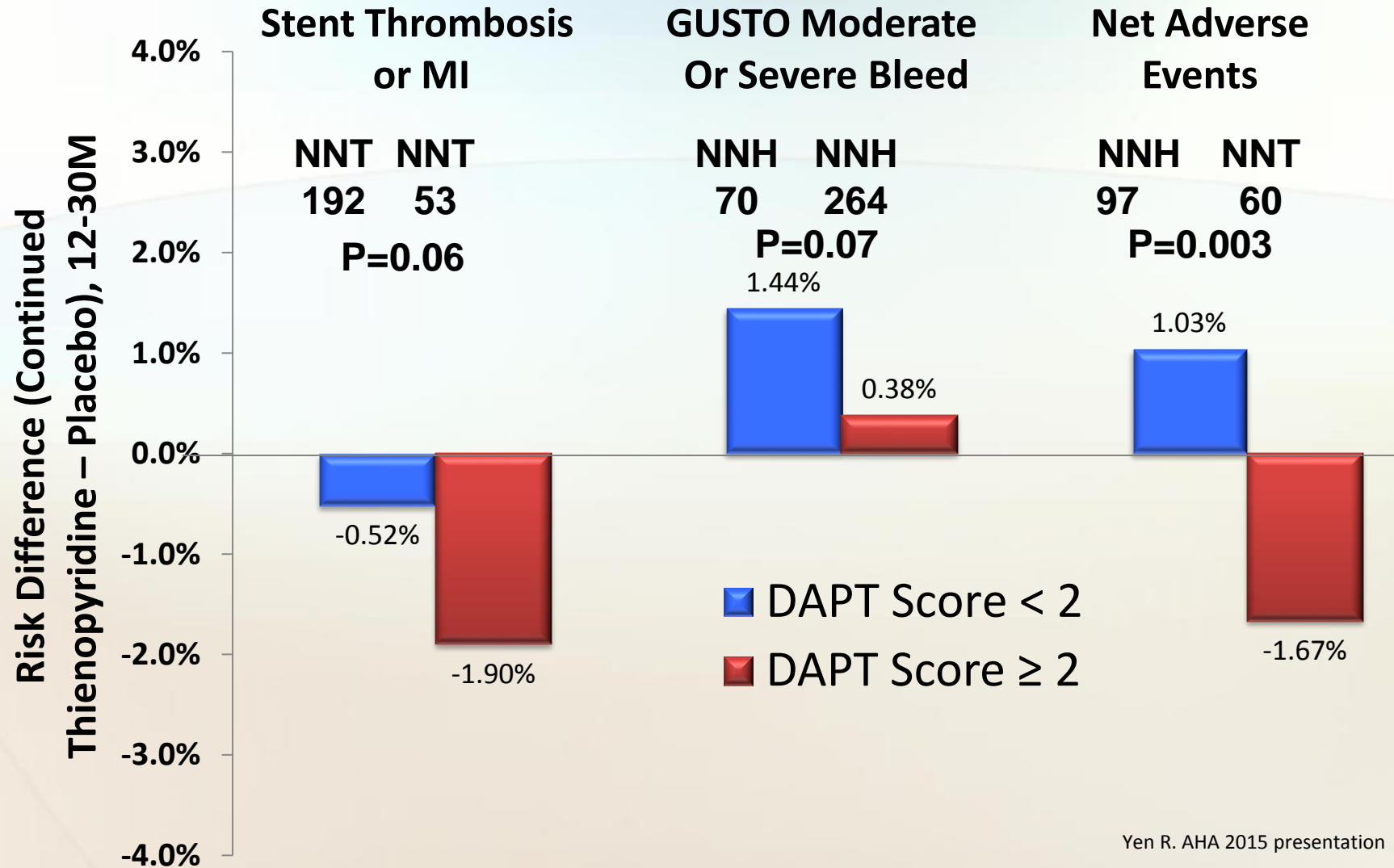
# Модел предиктори – DAPT score

Predictors of Events	Predictors of Stent Thrombosis or MI		Predictors of Moderate/Severe Bleeding	
	HR (95% CI)	P Value	HR (95% CI)	P Value
Continued Thienopyridine vs. Placebo	0.52 (0.42 – 0.65)	<0.001	1.66 (1.26, 2.19)	<.001
MI at Presentation	1.65 (1.31 – 2.07)	<0.001	-	-
Prior PCI or Prior MI	1.79 (1.43 – 2.23)	<0.001	-	-
CHF or LVEF < 30%	1.88 (1.35 – 2.62)	<0.001	-	-
Vein Graft PCI	1.75 (1.13 – 2.73)	0.01	-	-
Stent Diameter < 3 mm	1.61 (1.30 – 1.99)	<0.001	-	-
Paclitaxel-Eluting Stent	1.57 (1.26 – 1.97)	<0.001	-	-
Cigarette Smoker	1.40 (1.11 – 1.76)	0.01	-	-
Diabetes	1.38 (1.10 – 1.72)	0.01	-	-
Peripheral Arterial Disease	1.49 (1.05 – 2.13)	0.03	2.16 (1.46, 3.20)	<0.001
Hypertension	1.37 (1.03 – 1.82)	0.03	1.45 (1.00, 2.11)	0.05
Renal Insufficiency	1.55 (1.03 – 2.32)	0.04	1.66 (1.04, 2.66)	0.03
Age (per 10 years)	-	-	1.54 (1.34, 1.78)	<0.001

\*The ischemia model C-statistic: 0.70 in DAPT Study; 0.64 in PROTECT

\*\*The bleeding model C-statistic: 0.68 in DAPT Study; 0.64 in PROTECT

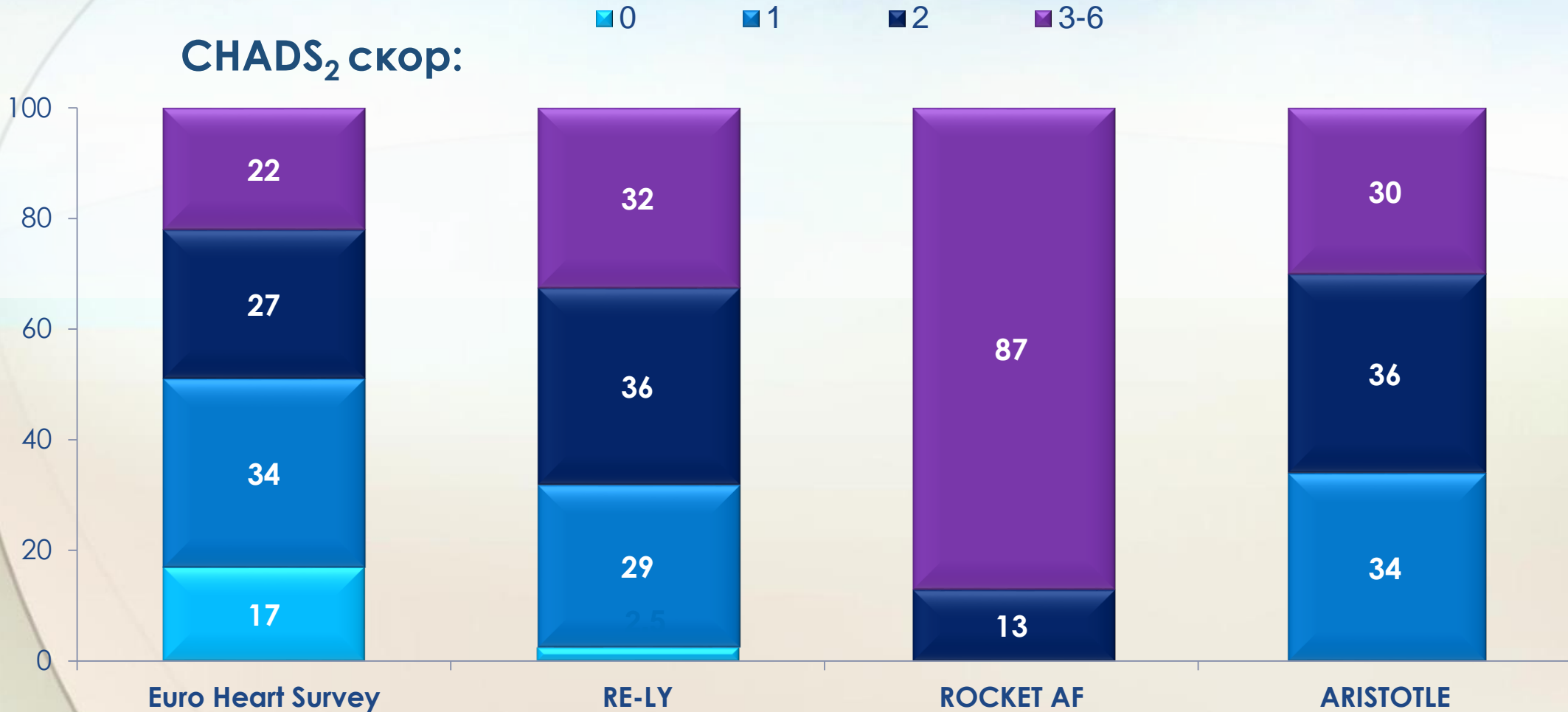
# Continued Thienopyridine vs. Placebo, by DAPT Score, Excluding Paclitaxel-Eluting Stent



Yen R. AHA 2015 presentation

P values are for comparison of risk differences across DAPT Score category (interaction).

# Разпределение на категориите риск от инсулт при пациенти с ПМ според CHADS<sub>2</sub> скор: в практиката и в изпитвания на НОАК

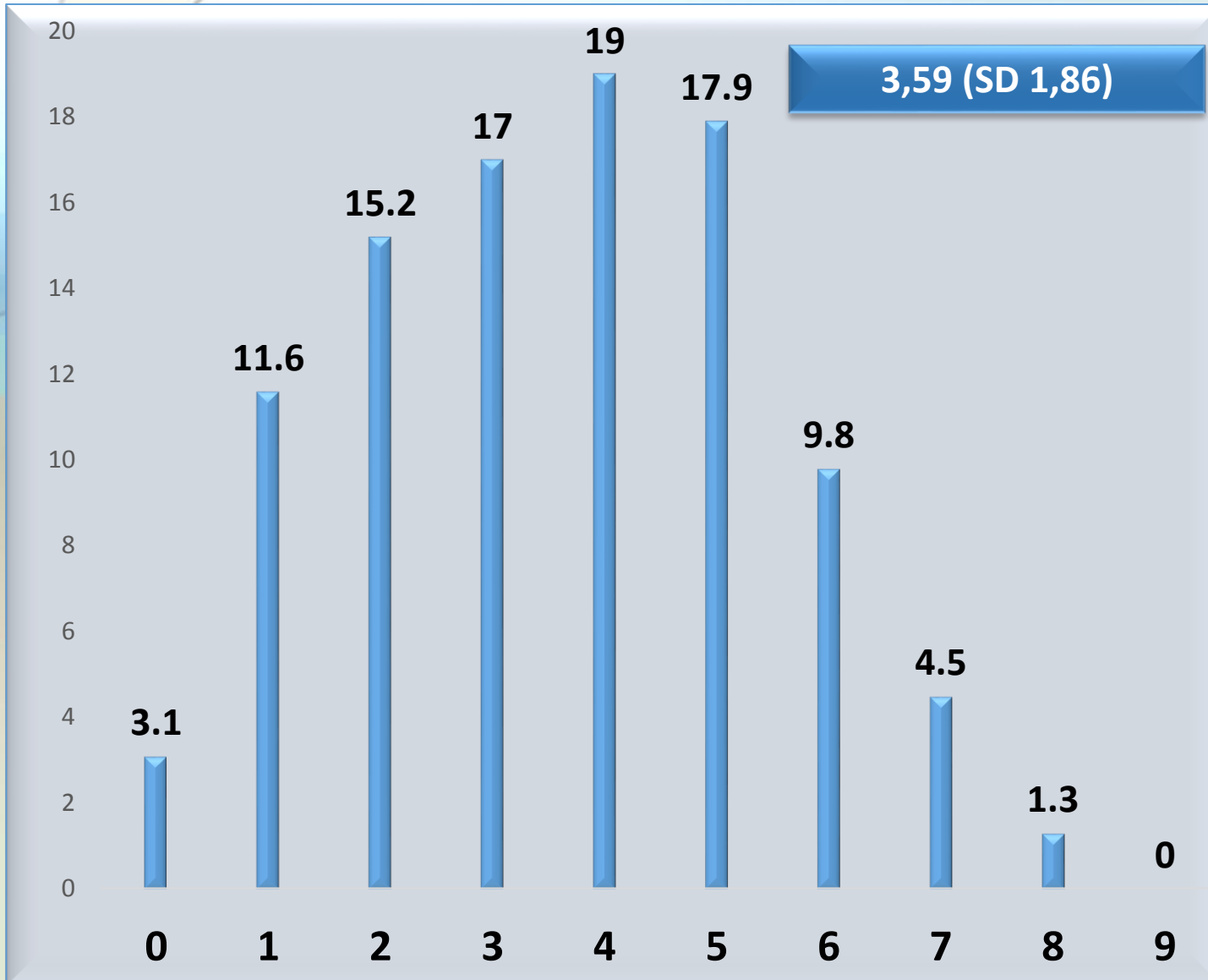


**Реална практика**

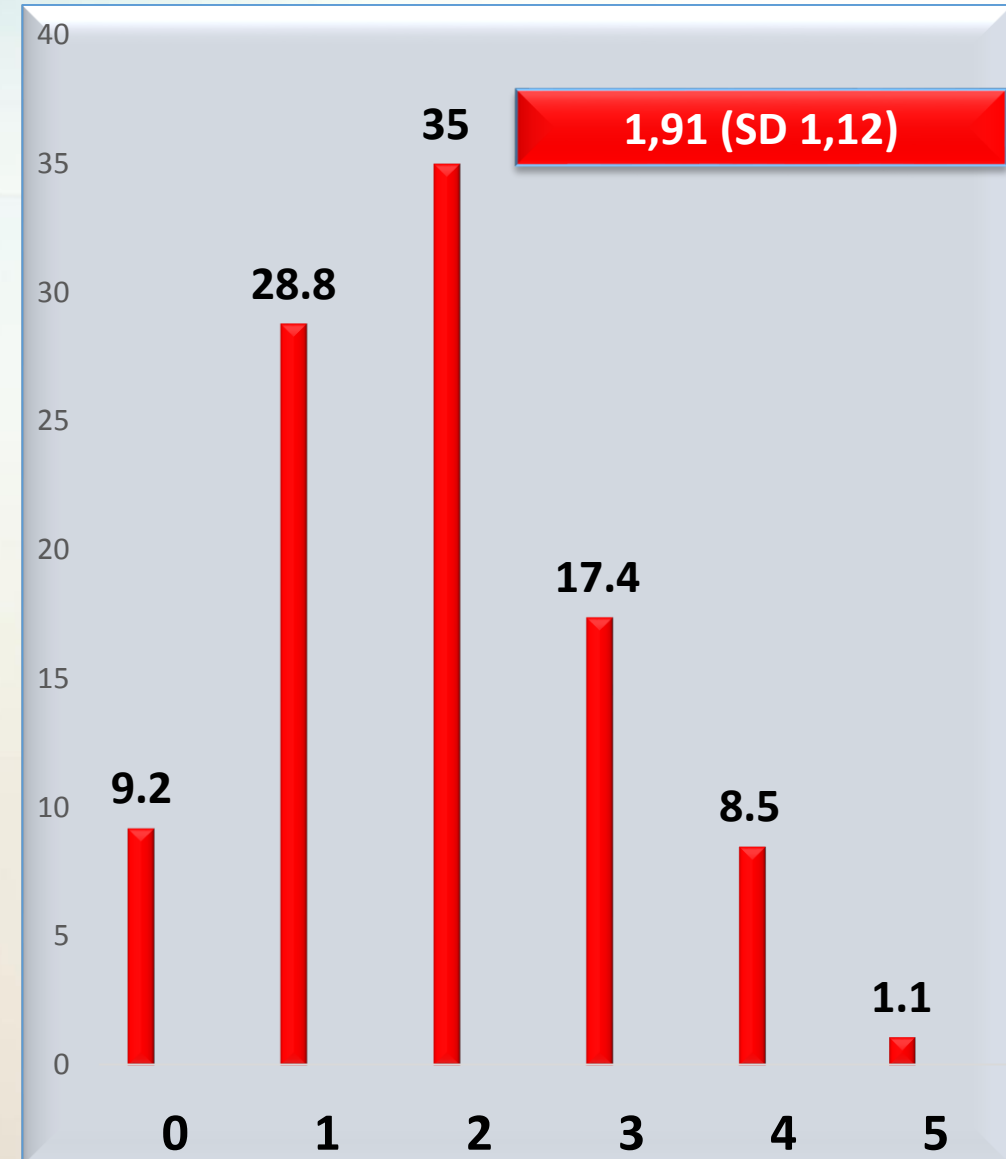
**Пилотни изпитвания на НОАК, контролирани с warfarin**

# BALKAN-AF България

## CHADSVASC

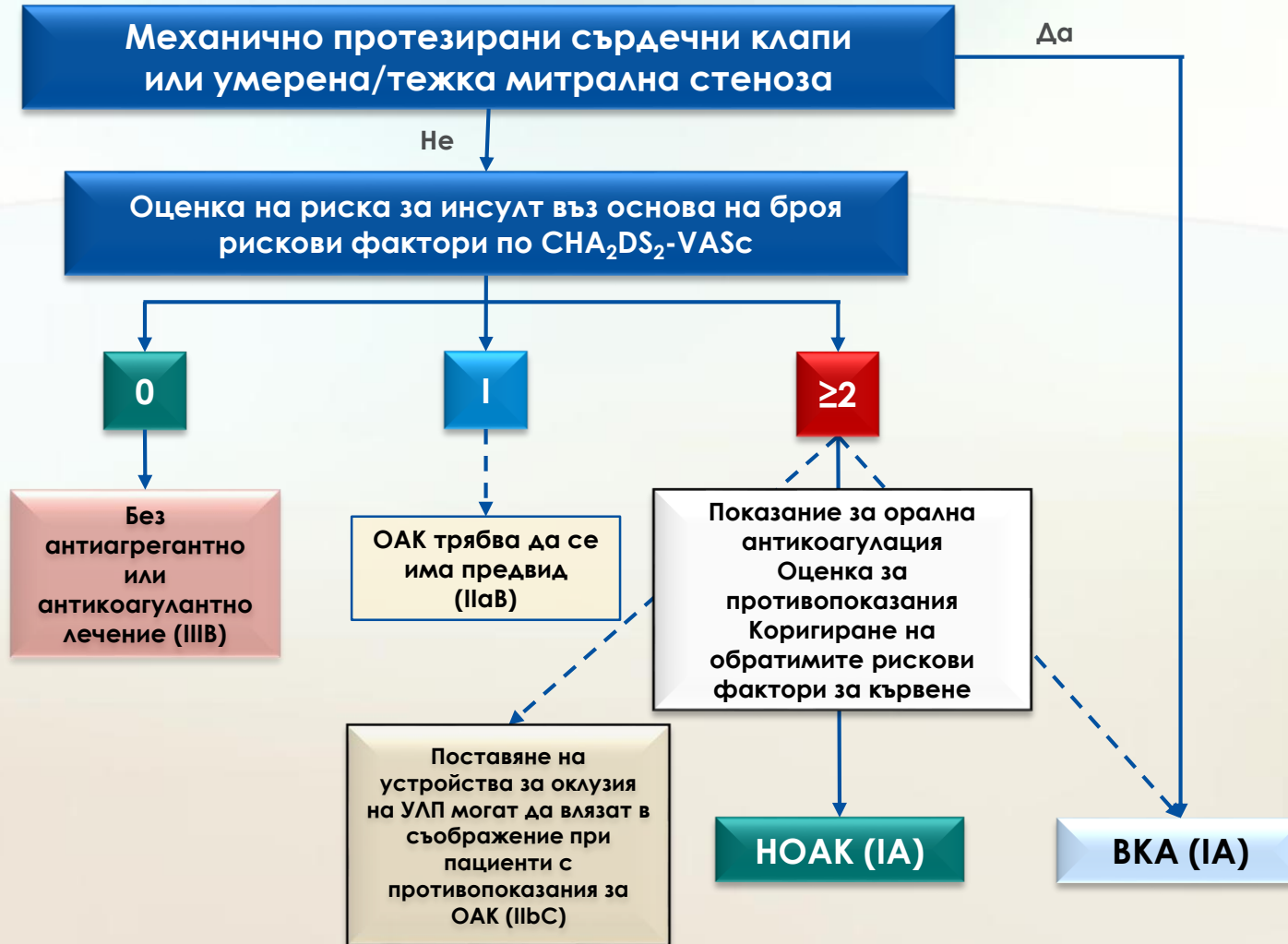


## HAS-BLED



# Препоръки на ESC от 2016 г.

## Профилактика на инсулт при предсърдно мъждене



# Безопасността при лечение с ОАК изисква непрекъсната оценка на множество рискови фактори

Риск от кървене

Риск от инсулт

Характеристики на пациента и коморбидности

Предпочитания на пациента

ESC 2016 guidelines:  
'Shared decision making should be considered to ensure that care is based on the best available evidence and fits the needs, values and preferences of the patient'

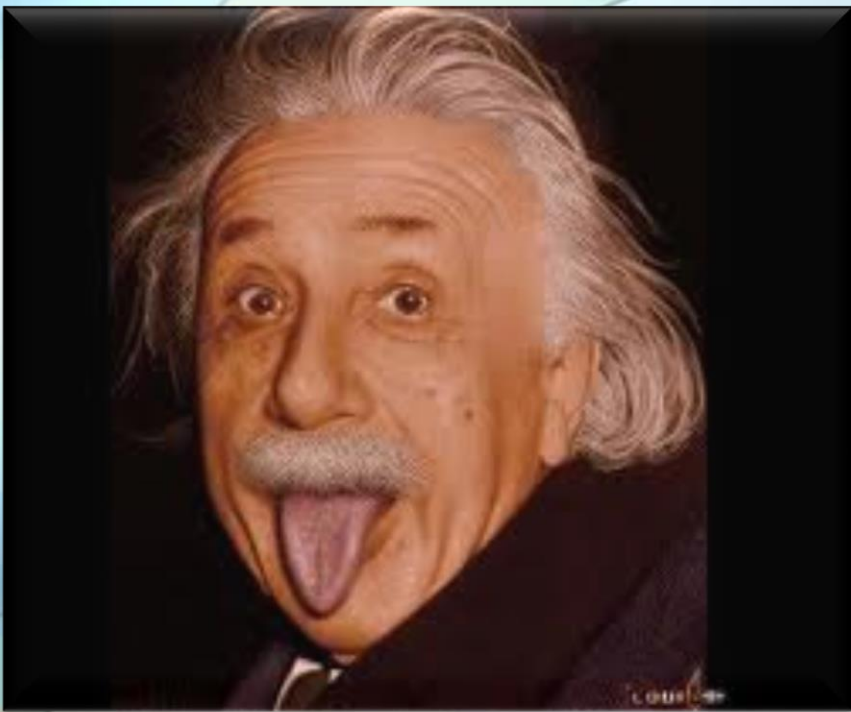
Съпътстваща терапия

Продължителна ефикасност и безопасност

# В заключение

---

- **Целта на антикоагулантната терапия при пациенти с ПМ е да ги предпази от емболичен инсулт при минимален риск от кървене.**
- **Внимателната и непрекъснатата преценка на риска от инсулт и риска от кървене се препоръчва в настоящите европейски ръководства и е в основата на безопасното лечение с ОАК.**



**“На теория, теорията и  
практиката са едно и  
също, на практика – не  
са.”**

**А. Айнщайн**