

ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΔΙΠΛΗΣ ΑΝΤΙΑΙΜΟΠΕΤΑΛΙΑΚΗΣ ΑΓΩΓΗΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΗ ΜΕ ΟΞΥ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΚΑΙ ΕΜΦΥΤΕΥΣΗ STENT. ΠΟΣΟ ΒΡΑΧΕΙΑ ΕΙΝΑΙ Η ΒΡΑΧΕΙΑ ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΚΑΙ ΠΟΣΟ ΠΑΡΑΤΕΤΑΜΕΝΗ ΕΙΝΑΙ Η ΠΑΡΑΤΕΤΑΜΕΝΗ ΔΙΑΡΚΕΙΑ;

ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ ΤΣΙΟΥΦΗΣ

Καθηγητής Καρδιολογίας, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών.
Πρόεδρος της Ελληνικής Καρδιολογικής Εταιρείας

Δύο δεκαετίες μετά την αρχική εισαγωγή των φαρμακο-εκλυόμενων ενδοστεφανιαίων προθέσεων (DES) στην κλινική πράξη και παρά την πρόσφατη ανάπτυξη της τελευταίας γενιάς αυτών, η βέλτιστη διάρκεια της διπλής αντιαιμοπεταλιακής θεραπείας (DAPT) στους ασθενείς που υποβάλλονται σε διαδερμική στεφανιαία παρέμβαση (PCI) για οξύ στεφανιαίο σύνδρομο (ΟΣΣ) παραμένει αμφιλεγόμενη. Από τη μία πλευρά, ο κίνδυνος θρόμβωσης των DES (ιδιαίτερα μειωμένος στις νεότερες γενιάς DES) καθώς και το συνολικό ισχαιμικό φορτίο των ασθενών με στεφανιαία νόσο (ΣΝ) ευνοούν την μακροπρόθεσμη αναστολή της υπερδραστηριότητας των αιμοπεταλίων στον πληθυσμό αυτό. Από την άλλη πλευρά, το όφελος της μεγαλύτερης διάρκειας DAPT πιθανώς να ελαχιστοποιείται από τον αυξημένο αιμορραγικό κίνδυνο. Σε αυτό το πλαίσιο, αρκετές μελέτες μέχρι σήμερα έχουν επιδιώξει να συγκρίνουν τη συμβατική διάρκεια DAPT των 12 μηνών με μακρύτερες και βραχύτερες περιόδους θεραπείας. Οι πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες από την Ευρωπαϊκή Καρδιολογική Εταιρεία (ESC) συνηγορούν σε γενικές γραμμές 12 μήνες διπλής αντιθρομβωτικής αγωγής σε ασθενείς με ΟΣΣ που έχουν υποβληθεί σε εμφύτευση stent. Ωστόσο, παρέχουν και συστάσεις εξατομικευμένης περιόδου θεραπείας: οι ασθενείς με υψηλό κίνδυνο αιμορραγίας θα μπορούσαν να λάβουν θεραπεία με DAPT διάρκειας 6 μηνών, ενώ σε ασθενείς που ήδη λαμβάνουν DAPT χωρίς σοβαρές αιμορραγικές επιπλοκές, πιθανώς η αγωγή να μπορεί να επεκταθεί

για μεγαλύτερη περίοδο, πέραν των 12 μηνών.¹ Στο σημείο αυτό, θα πρέπει να τονιστεί ότι παρά τις θεραπευτικές εξελίξεις και τις στρατηγικές δευτερογενούς πρόληψης, οι ασθενείς με ΟΣΣ παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακών συμβαμάτων σε όλη τη διάρκεια της ζωής τους.² Αν συνυπολογιστεί ο ακόμη υπαρκτός κίνδυνος όψιμης θρόμβωσης του stent,³ είναι δελεαστικό να υποθέσουμε ότι μεγαλύτερη διάρκεια DAPT μπορεί να συσχετιστεί με καλύτερα αποτελέσματα σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αγγειοπλαστική. Προς αυτή την κατεύθυνση, η μελέτη Dual Antiplatelet Treatment (DAPT) διερεύνησε τα πιθανά οφέλη και τους κινδύνους της παράτασης DAPT πέραν του ενός έτους μετά την τοποθέτηση stent στα στεφανιαία αγγεία. Συνολικά 9.961 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν επιπλέον 18μηνιαία θεραπεία είτε με ασπιρίνη και θειενοπυριδίνη ή ασπιρίνη και εικονικό φάρμακο μετά την αρχική DAPT 12 μηνών. Οι ασθενείς με ΟΣΣ αποτελούσαν περίπου το 50% του πληθυσμού της μελέτης. Η ομάδα παρέμβασης έδειξε σημαντικά μειωμένο κίνδυνο θρόμβωσης του stent και μειζόνων δυσμενών καρδιαγγειακών συμβαμάτων, αλλά ταυτόχρονα παρουσίασε αυξημένο κίνδυνο μη θανατηφόρου αιμορραγίας. Απροσδόκητα, η διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή διάρκειας 30 μηνών συσχετίστηκε με οριακά σημαντική αύξηση της συνολικής θνησιμότητας, η οποία οφείλεται σε αύξηση της μη καρδιαγγειακής θνησιμότητας. Μεταξύ άλλων περιορισμών, οι ερευνητές τόνισαν τον αποκλεισμό των ατόμων υψηλού κινδύνου, δεδομένου ότι οι ασθενείς που παρουσίασαν μείζονα καρδιαγγει

γειακά ή αιμορραγικά συμβάματα κατά τη διάρκεια των πρώτων 12 μηνών αντιθρομβωτικής αγωγής κρίθηκαν μη κατάλληλοι για τυχαίοποίηση. Επιπλέον, η τικαγκρελόρη που χρησιμοποιείται ευρέως σε ασθενείς με ΟΣΣ δεν αξιολογήθηκε στη μελέτη DAPT. Σε μια μεγάλη τυχαίοποιημένη μελέτη (PEGASUS-TIMI 54) η παρατεταμένη θεραπεία με τικαγκρελόρη σε συνδυασμό με ασπιρίνη σε ασθενείς με προηγούμενο έμφραγμα του μυοκαρδίου συσχετίστηκε με σημαντικά μειωμένο κίνδυνο καρδιαγγειακού θανάτου, εμφράγματος του μυοκαρδίου ή αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου με παράλληλα αύξηση του αριθμού των μείζονων αιμορραγιών.⁴ Στην ίδια κατεύθυνση, αρκετές μετα-αναλύσεις συμπέραναν ότι η μεγαλύτερη διάρκεια DAPT έχει ως αποτέλεσμα λιγότερες ισχαιμικές επιπλοκές και υψηλότερο ποσοστό μη θανατηφόρων αιμορραγιών σε σύγκριση με τη μικρότερη διάρκεια αγωγής.⁵⁻⁸ Ωστόσο, δεν διαπιστώθηκε διαφορά στην καρδιαγγειακή θνησιμότητα, ενώ η συνολική θνησιμότητα ήταν σημαντικά υψηλότερη στην ομάδα της παρατεταμένης DAPT σε δύο μελέτες.

Ο αυξημένος κίνδυνος αιμορραγικών επιπλοκών που σχετίζεται με τη διπλή αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία σε συνδυασμό με τα νεότερης γενιάς DES έφερε στο προσκήνιο κλινικές δοκιμές για την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της μειωμένης διάρκειας DAPT σε ασθενείς με ΟΣΣ. Η διάρκεια DAPT 12 έναντι 6 μηνών μετά από εμφύτευση stent έχει αξιολογηθεί σε μια σειρά τυχαίοποιημένων ελεγχόμενων μελετών κατά την τελευταία δεκαετία.⁹⁻¹³ Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η βραχύτερη διάρκεια θεραπείας δεν ήταν κατώτερη από τη συμβατική δωδεκάμηνη διάρκεια όσον αφορά τα μείζονα καρδιαγγειακά συμβάματα, τη θρόμβωση του stent και τις μείζονες αιμορραγίες. Ωστόσο, οι ασθενείς με ΟΣΣ αποτελούσαν μειοψηφία και θα πρέπει να σημειωθεί ότι σε τρεις μελέτες αποκλείστηκαν τα άτομα με οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου.⁹⁻¹¹ Επιπλέον, στις περισσότερες μελέτες οι ασθενείς με υψηλό ισχαιμικό (προηγούμενη επαναγγείωση και/ή σοβαρή δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας) και αιμορραγικό κίνδυνο (αιμορραγική διάθεση και/ή σοβαρή νεφρική νόσο) κρίθηκαν μη επιλέξιμοι. Μία πρόσφατη μετα-ανάλυση τυχαίοποιημένων δοκιμών

συνέκρινε τη διάρκεια DAPT 12 μηνών με αυτήν 3 ή 6 μηνών σε ασθενείς με σταθερή ΣΝ ή ΟΣΣ μετά από αγγειοπλαστική. Αξίζει να σημειωθεί ότι το 41,5% του συνολικού πληθυσμού παρουσιάστηκε με ΟΣΣ.¹⁴ Η παρατεταμένη διάρκεια της θεραπείας συσχετίστηκε με υψηλότερο κίνδυνο αιμορραγικών επιπλοκών ανεξάρτητα από την κλινική εικόνα. Σε ασθενείς με ΟΣΣ, η διάρκεια θεραπείας 3 μηνών, αλλά όχι 6 μηνών, συνδέθηκε με υψηλότερο ποσοστό εμφράγματος του μυοκαρδίου ή θρόμβωσης του stent σε σύγκριση με τη συμβατική δωδεκάμηνη θεραπεία. Παρόλα αυτά, τα ευρήματα αυτής της μετα-ανάλυσης σχετικά με την κλινική χρησιμότητα της βραχύτερης διάρκειας DAPT πρέπει να ερμηνευθούν προσεκτικά καθώς οι ασθενείς με ΟΣΣ είχαν χαμηλό ισχαιμικό κίνδυνο.¹⁴ Παρά τις ολοκληρωμένες και τις συνεχιζόμενες μελέτες σχετικά με τη διάρκεια της διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής, δεν υπάρχουν αξιόπιστα δεδομένα που να υποστηρίζουν ένα σαφές όφελος είτε από την παρατεταμένη είτε τη βραχύτερη περίοδο εντατικής αναστολής της δραστηριότητας των αιμοπεταλίων σε όλους τους ασθενείς. Σε αυτό το πλαίσιο, η διαστρωμάτωση του ισχαιμικού και αιμορραγικού κινδύνου μπορεί να συνιστά την πιο συνετή επιλογή για τον εντοπισμό των υποψήφιων ασθενών για μικρότερη ή μεγαλύτερη διάρκεια αγωγής. Το DAPT score είναι ένα κλινικό εργαλείο που αναπτύχθηκε από τους ερευνητές της μελέτης DAPT για την επιλογή ασθενών που αναμένεται να παρουσιάσουν ευνοϊκά αποτελέσματα από την παράταση της διάρκειας DAPT πέραν των 12 μηνών.¹⁵ Οι μεταβλητές που περιλαμβάνονται στον απλοποιημένο προβλεπτικό αλγόριθμο είναι το έμφραγμα του μυοκαρδίου, η προηγούμενη αγγειοπλαστική, ο σακχαρώδης διαβήτης, η διάμετρος του stent < 3 mm, το κάπνισμα, το stent έκλυσης πακλταξέλης, η καρδιακή ανεπάρκεια, τα φλεβικά μοσχεύματα και η ηλικία. Η παρατεταμένη διάρκεια DAPT στην κοόρτη υψηλής βαθμολογίας συσχετίστηκε με μειωμένο ισχαιμικό κίνδυνο και λιγότερα αιμορραγικά συμβάματα σε σύγκριση με την ομάδα χαμηλής βαθμολογίας. Ωστόσο, καθώς ο προγνωστικός αλγόριθμος προέκυψε από την μελέτη DAPT, μπορεί να μην εφαρμόζεται με ασφάλεια σε ασθενείς υψηλού κινδύνου με ισχαιμικά ή αιμορραγικά

επεισόδια κατά την αρχική περίοδο θεραπείας 12 μηνών. Το DAPT score αξιολογήθηκε σε μια μεγάλη ομάδα ασθενών από τη μελέτη PROTECT που ανέδειξε μέτρια προγνωστική αξία.¹⁵ Άλλοι περιορισμοί αυτού του κλινικού εργαλείου είναι η έλλειψη δεδομένων για την τικαγκρελόρη που δεν αξιολογήθηκε στη μελέτη DAPT και ο αποκλεισμός σημαντικών παραγόντων κινδύνου για αιμορραγία, όπως η αναιμία. Συνολικά, η διακριτική ικανότητα του DAPT score βασίζεται κυρίως στο ισχαιμικό φορτίο. Αντίστροφα, το PRECISE-DAPT score είναι ένα απλό εργαλείο διαστρωμάτωσης αιμορραγικού κινδύνου που προέκυψε από ανάλυση τυχαιοποιημένων μελετών με σκοπό την πρόβλεψη εξω-νοσοκομειακών αιμορραγικών συμβαμάτων μετά την εμφύτευση stent.¹⁶ Οι προγνωστικοί παράγοντες είναι η ηλικία, η κάθαρση κρεατινίνης, η αιμοσφαιρίνη, ο αριθμός των λευκοκυττάρων και το ιστορικό αιμορραγίας. Η αυξημένη διάρκεια DAPT (12-24 μηνών) βρέθηκε ωφέλιμη σε ασθενείς με χαμηλή βαθμολογία, ενώ οι ασθενείς με υψηλή βαθμολογία θα επωφελούνται από μικρότερη διάρκεια (3-6 μήνες). Η αξιολόγηση σε πληθυσμούς άλλων μελετών ανέδειξε μέτρια έως καλή διακριτική ικανότητα.¹⁶ Συμπερασματικά, η επιλογή της βέλτιστης διάρκειας DAPT αποτελεί ένα δύσκολο έργο για τους κλινικούς καρδιολόγους. Οι τρέχουσες συστάσεις βασίζονται σε μελέτες που έχουν αποκλείσει ασθενείς με υψηλό κίνδυνο ισχαιμίας και αιμορραγίας και συνεπώς παρουσιάζουν εγγενή μειονεκτήματα όταν τα αποτελέσματά τους καλούνται να εφαρμοστούν σε σενάρια της καθημερινής κλινικής πράξης. Επιπλέον, οι ασθενείς με ΟΣΣ αντιπροσώπευαν λιγότερο από το μισό πληθυσμό που συμπεριλήφθηκε στις σχετικές μελέτες. Οι υπάρχοντες προγνωστικοί αλγόριθμοι δεν έχουν αξιολογηθεί ευρέως και δεν περιλαμβάνουν σημαντικά χαρακτηριστικά ισχαιμικού και αιμορραγικού κινδύνου, όπως η πολυπλοκότητα των βλαβών των στεφανιαίων αγγείων ή η γενικότερη κατάσταση των ασθενών. Είναι σημαντικό ότι οι παράγοντες κινδύνου για ισχαιμία ή αιμορραγία θα μπορούσαν να μεταβληθούν στο πέρασμα του χρόνου για έναν συγκεκριμένο ασθενή και η στενή παρακολούθηση αυτής της δυναμικής ισορροπίας θα πρέπει να οδηγήσει στην απόφαση για μεγαλύτερη ή μικρότερη

διάρκεια θεραπείας. Επιπλέον, τα χρονικά πλαίσια DAPT που προέρχονται από σχετικές μελέτες ενδέχεται να μην μπορούν να εφαρμοσθούν άμεσα σε ορισμένους ασθενείς. Για παράδειγμα, ένας ασθενής με πολύ υψηλό ισχαιμικό κίνδυνο χωρίς αιμορραγικές επιπλοκές μπορεί να ωφεληθεί από μεγαλύτερη των 30 μηνών περίοδο διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής. Ενώ οι οδηγίες της ESC παρέχουν ένα γενικό πλαίσιο για την επιλογή της διάρκειας DAPT, οι προγνωστικοί αλγόριθμοι μπορούν να βελτιώσουν περαιτέρω τη διαστρωμάτωση σε ατομικό επίπεδο και θα πρέπει να εφαρμοστούν στην καθημερινή κλινική πρακτική. Επιπρόσθετες μελέτες μεγάλης κλίμακας αναμένεται να διευκρινίσουν περαιτέρω την κλινική χρησιμότητα και κυρίως τη μακροπρόθεσμη έκβαση των ασθενών με ΟΣΣ που λαμβάνουν DAPT υπό την καθοδήγηση των αλγορίθμων πρόβλεψης ισχαιμικού/αιμορραγικού κινδύνου.

Βιβλιογραφία

1. Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, Collet JP, Costa F, Jeppsson A, 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). *European heart journal*. 2018;39(3):213-60.
2. Jernberg T, Hasvold P, Henriksson M, Hjelm H, Thuresson M, Janzon M. Cardiovascular risk in post-myocardial infarction patients: nationwide real world data demonstrate the importance of a long-term perspective. *European heart journal*. 2015;36(19):1163-70.
3. Mauri L, Hsieh WH, Massaro JM, Ho KK, D'Agostino R, Cutlip DE. Stent thrombosis in randomized clinical trials of drug-eluting stents. *The New England journal of medicine*. 2007;356(10):1020-9.
4. Bonaca MP, Bhatt DL, Cohen M, Steg PG, Storey RF, Jensen EC, et al. Long-Term Use of Ticagrelor in Patients with Prior Myocardial Infarction. *New England Journal of Medicine*. 2015;372(19):1791-800.
5. Giustino G, Baber U, Sartori S, Mehran R, Mastoris I, Kini AS, et al. Duration of dual antiplatelet therapy after

- drug-eluting stent implantation: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of the American College of Cardiology*. 2015;65(13):1298-310.
6. Navarese EP, Andreotti F, Schulze V, Kolodziejczak M, Buffon A, Brouwer M, et al. Optimal duration of dual antiplatelet therapy after percutaneous coronary intervention with drug eluting stents: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ (Clinical research ed)*. 2015;350:h1618.
 7. Palmerini T, Benedetto U, Bacchi-Reggiani L, Della Riva D, Biondi-Zoccai G, Feres F, et al. Mortality in patients treated with extended duration dual antiplatelet therapy after drug-eluting stent implantation: a pairwise and Bayesian network meta-analysis of randomised trials. *Lancet (London, England)*. 2015;385(9985):2371-82.
 8. Savarese G, Savonitto S, Lund LH, Paolillo S, Marciano C, Dellegrottaglie S, et al. Efficacy and safety of prolonged dual antiplatelet therapy: a meta-analysis of 15 randomized trials enrolling 85 265 patients. *European heart journal Cardiovascular pharmacotherapy*. 2016;2(4):218-28.
 9. Colombo A, Chieffo A, Frasher A, Garbo R, Masotti-Centol M, Salvatella N, et al. Second-generation drug-eluting stent implantation followed by 6- versus 12-month dual antiplatelet therapy: the SECURITY randomized clinical trial. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014;64(20):2086-97.
 10. Feres F, Costa RA, Abizaid A, Leon MB, Marin-Neto JA, Botelho RV, et al. Three vs twelve months of dual antiplatelet therapy after zotarolimus-eluting stents: the OPTIMIZE randomized trial. *Jama*. 2013;310(23):2510-22.
 11. Gwon HC, Hahn JY, Park KW, Song YB, Chae IH, Lim DS, et al. Six-month versus 12-month dual antiplatelet therapy after implantation of drug-eluting stents: the Efficacy of Xience/Promus Versus Cypher to Reduce Late Loss After Stenting (EXCELLENT) randomized, multicenter study. *Circulation*. 2012;125(3):505-13.
 12. Kim BK, Hong MK, Shin DH, Nam CM, Kim JS, Ko YG, et al. A new strategy for discontinuation of dual antiplatelet therapy: the RESET Trial (REal Safety and Efficacy of 3-month dual antiplatelet Therapy following Endeavor zotarolimus-eluting stent implantation). *Journal of the American College of Cardiology*. 2012;60(15):1340-8.
 13. Schulz-Schupke S, Byrne RA, Ten Berg JM, Neumann FJ, Han Y, Adriaenssens T, et al. ISAR-SAFE: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial of 6 vs. 12 months of clopidogrel therapy after drug-eluting stenting. *European heart journal*. 2015;36(20):1252-63.
 14. Palmerini T, Della Riva D, Benedetto U, Bacchi Reggiani L, Feres F, Abizaid A, et al. Three, six, or twelve months of dual antiplatelet therapy after DES implantation in patients with or without acute coronary syndromes: an individual patient data pairwise and network meta-analysis of six randomized trials and 11 473 patients. *European heart journal*. 2017;38(14):1034-43.15.
- Yeh RW, Secemsky EA, Kereiakes DJ, Normand S-LT, Gershlick AH, Cohen DJ, et al. Development and Validation of a Prediction Rule for Benefit and Harm of Dual Antiplatelet Therapy Beyond One Year after Percutaneous Coronary Intervention: An Analysis from the Randomized Dual Antiplatelet Therapy Study. *Jama*. 2016;315(16):1735-49.16.
- Costa F, van Klaveren D, James S, Heg D, Raber L, Feres F, et al. Derivation and validation of the predicting bleeding complications in patients undergoing stent implantation and subsequent dual antiplatelet therapy (PRECISE-DAPT) score: a pooled analysis of individual-patient datasets from clinical trials. *Lancet (London, England)*. 2017;389(10073):1025-34.