

СЪКРАТЕН И УДЪЛЖЕН ПРИЕМ НА ДВОЙНА АНТИАГРЕГАНТНА ТЕРАПИЯ СЛЕД ПЕРКУТАННА КОРОНАРНА ИНТЕРВЕНЦИЯ – ЗАЩО, КОГА И КАК?

П. Гацов

Медицински университет – Плевен

SHORTENED AND PROLONGED DUAL ANTIPLATELET THERAPY AFTER PERCUTANEOUS CORONARY INTERVENTIONS – WHY, WHEN AND HOW?

P. Gatzov

Medical University – Pleven

Резюме. Антитромбозната терапия е важна част от медикаментозното лечение при перкутанните коронарни интервенции (ПКИ). Така наречената двойна антиагрегантна терапия (ДААТ), включваща обичайно аспирин плюс тромбоцитен P2Y₁₂ рецепторен инхибитор, е важна част от тази терапия. Внимателния баланс между предпазващия ефект на ДААТ относно тромбозни/исхемични събития и опасността от кървене е важна задача на лекуващия лекар. Освен стандартните дозови режими, в немалка част от случаите се налага преценка за съкратен, или удължен прием на ДААТ, както и нейното „олекотяване“. Да представи причините и начинът на приложение на този индивидуален подход при болните с ПКИ, е задачата на този обзор.

Ключови думи: коронарна интервенция, стентирание, антиагреганти, двойна антиагрегантна терапия

Адрес за кореспонденция: Проф. Пл. Гацов, дмн, Медицински университет – Плевен, ул. „Кл. Охридски“, № 1, 5800 Плевен, тел: 0887 487 393, e-mail: plamengatzov@yahoo.com

Abstract. The antithrombotic therapy is an important part of medical treatment in percutaneous coronary interventions (PCI). The so called dual antiplatelet therapy (DAPT), usually including acetyl salicylic acid (aspirin) plus platelet P2Y₁₂ receptor inhibitors is an important part of that therapy. The careful balance between the protective effect regarding thrombotic/ischemic events and the risk of bleeding is an important task of the attending physician. Apart of the standard dosing regimens, in some of the cases a judgment regarding shortened or prolonged DAPT, as its de-escalation is mandatory. To present the causes and the way of application of that individualized approach in patients with PCI is the aim of this review.

Key words: coronary intervention, stenting, antiplatelets, dual antiplatelet therapy

Address for correspondence: Prof. Pl. Gatzov, MD, DSc, Medical University – Pleven, 1, “Kl. Ohridski” Str., 5800, Pleven, Mob: +359 887 487 393, e-mail: plamengatzov@yahoo.com

Увод

Перкутанните катетърни коронарни интервенции през последните 2 десетилетия станаха основен метод за миокардна реваскуларизация при болните с остра и хронична коронарна болест. Един от важните проблеми при болните, при които се извършват тези интервенции, е този на превецията на коронарната тромбоза. Както първоначално при балонните дилатации, така и по-късно при масово прилаганото коронарно стентирание, началото, видът

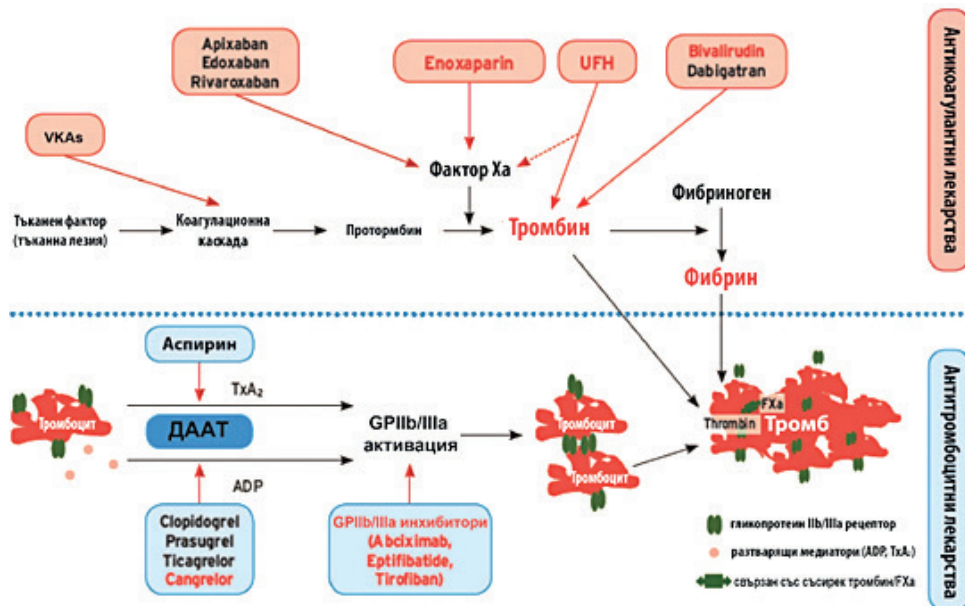
и продължителността на антитромбозната профилактика са обект на интензивни изследвания. От първоначалното емпирично използване на различни терапевтични стратегии, включващи антикоагуланти, ацетилсалицилова киселина, калциеви антагонисти, водно-солеви разтвори и др., постепенно в клиничната практика навлязоха по-специфични и доказали ефективността си в рандомизирани проучвания медикаменти като P2Y₁₂ рецепторни инхибитори (тиклопидин, клопидогрел, тикагрелор, прасугрел и кангрелор), GPIIb/IIIa рецепторни ин-

хибитори (абциксимаб, ептифибатид, тирофибан), парентерални антикоагуланти (нефракциониран хепарин, еноксапарин, бивалирудин, фондапаринукс) и орални антикоагуланти (ривароксабан и др.) (фиг. 1). Всеки от тези медикаменти, заедно със стандартно препоръчвания Аспирин (ацетилсалицилова киселина) имат своите особености и характеристики, поставяйки ги в общата парадигма за третиране на болните с коронарни интервенции. При тяхното прилагане, винаги трябва да се има предвид постигането на равновесие между желания антитромбозен ефект и риска от предизвикване на кървене. В този аспект е изключително важно да се прецизират видът на използваните медикаменти, най-подходящото време за започване на лечението, неговата интензивност, продължителност и индикации за по-ранно спиране или удължено прилагане. Всеки интервенционален кардиолог трябва да познава в подробности характеристиките на отделните медикаменти и схемите за тяхното прилагане. Доколкото стандартните дози и продължителност на приложение на антитромбозното лечение и по-специално двойната антиагрегантна терапия (ДААТ) са сравнително добре познати, в този обзор ще се спрем по-подробно на случаите, в които тази терапия трябва да се приложи в по-кратки или по-продължителни от обичайно препоръчваните срокове.

1. Преглед на стандартното антитромбозно лечение след перкутанни коронарни интервенции (ПКИ)

Антитромбозната терапия, придружаваща ПКИ, е разгледана в редица практически ръководства на Европейското кардиологично дружество [1-5]. Понятието „антитромбозна“ терапия е широко и включва всички използвани медикаменти, орално и парентерално приложени, за предпазване от тромбообразуване, в случая в коронарните артерии. Понятието „антикоагулант“ се използва преди всичко за медикаментите, възпрепятстващи производството на фибрин от фибриногена, каквито са хепаринът и неговите производни, витамин К-антагонистите, фактор Ха и преките тромбинови инхибитори (фиг. 1).

В българската медицинска литература понятието „антиагреганти“ се използва за медикаментите, възпрепятстващи агрегацията, т.е. „слепването“ на тромбоцитите, посредством инхибиране на техните рецептори за свързване с фибрина. То може да се смята за идентично с английското понятие „antiplatelet“ (антитромбоцитно). Това са инхибиторът на ензима циклоксигеназа ацетилсалицилова киселина (Аспирин), действащите посредством синтез на ADP P2Y₁₂ инхибитори – клопидогрел, прасугрел, тикагрелор и кангрелор, както и преките блокатори на тромбоцитните GPIIb/IIIa рецептори – абциксимаб, ептифибатид и тирофибан.



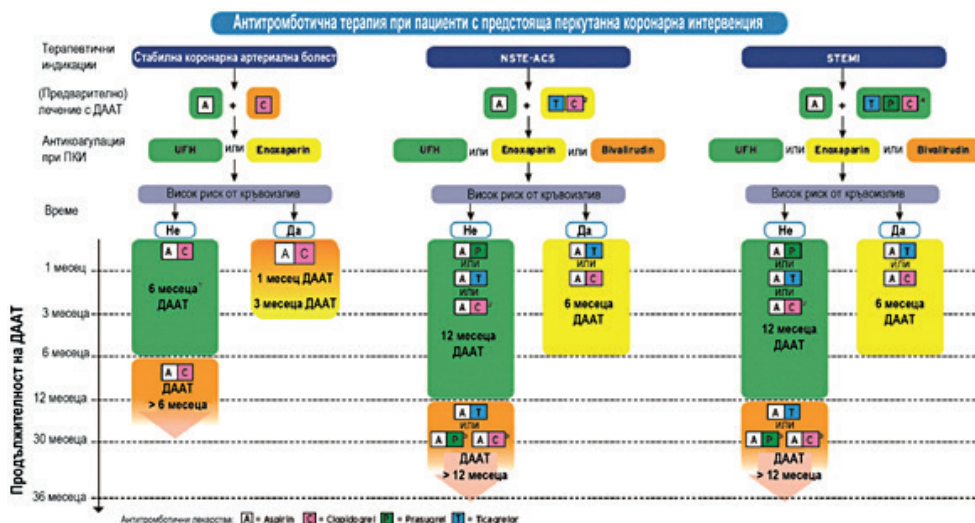
Легенда: VKAs – витамин К-антагонисти, UFH – нефракциониран хепарин; TxA₂ – тромбоксан A₂; GP – гликопротеин; ADP – аденозин дифосфат рецепторни инхибитори; ДААТ – двойна антиагрегантна терапия; Fx_a – фактор Ха; с черни букви – лекарства за орално приложение; с червени букви – лекарства с предпочитано парентерално приложение

Фиг. 1. Схема на кръвосъсирването и медикаментите, блокиращи го на различните етапи (модификация по Neuman FJ, Susa-Uva M, Ahlsson A, et al. ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. Eur Heart J, 2019;40(2):87-165)

В настоящия обзор разглеждаме антитромбозното лечение след ПКИ, с акцент върху т.нар. *двойна антиагрегантна терапия* (ДААТ), включваща стандартно Аспирин и P2Y₁₂ инхибитор. Доколкото двойната антиагрегантна терапия, обичайно с аспирин плюс P2Y₁₂ инхибитор вече се приема за стандартно лечение след коронарна интервенция и дозата на Аспирин е стандартизирана на 75-100 mg дневно (въпреки че проучвания сочат, че пълно инактивиране на тромбоцитната циклоксигеназа може да се постигне и с доза 30 до 50 mg Аспирин), то какъв да е вида на P2Y₁₂ инхибитора, неговата доза и продължителност на приема са обект на множество проучвания. За да се отговори на тези въпроси, трябва да са вземат предвид множество фактори, които се обособяват в две основни групи: фактори, разкриващи риска от нов тромботичен, съответно исхемичен инцидент, и такива, говорещи за степента на риска от кървене. При това развитието на интервенционалната кардиология е свързана както с усъвършенстването на медикаментите с тяхната характеристика като сила, скорост на настъпване, продължителност на действието и обратимост на антиагрегацията, метаболизирани в черния дроб, странични ефекти и др., така и с усъвършенстването на самите техники и материали за извършване на коронарните интервенции. Например появата на медикамент-излъчващите стентове доведе до значително намаляване на риска от рестеноза, но увеличи риска от отдалечена и късна стент-тромбоза. Това наложи по-продължително прилагане на антиагрегантната терапия,

особено в случаите на комплексни коронарни интервенции. В допълнение, редица фактори от страна на пациента, като възраст, пол, придружаващи заболявания, определят по-високия риск от повторни исхемични инциденти или опасността от кървене. Видът на протичането на заболяването е друга съществена компонента, определяща тромботично-исхемичния риск, доколкото болните с остър коронарен синдром (ОКС) имат много по-висок риск за нови събития като остър миокарден инфаркт (ОМИ), стент-тромбоза или нужда от реинтервенция, в сравнение с тези с хроничен коронарен синдром (ХКС). Това налага нуждата, от една страна, на сериозни проучвания за изясняване на схемата за поведение при различните клинични ситуации, а от друга – от индивидуализиран подход, съобразен с особеностите на конкретния болен.

При болните с ХКС (стабилна коронарна болест, стабилна стенокардия) ДААТ не се приема за необходимо стандартно лечение, когато не се извършва перкутанна коронарна интервенция (ПКИ). Тази терапия обаче е задължителна при лечение с ПКИ. Данните за ефикасността на ДААТ при болните с ПКИ при ХКС са от подгрупи от различни проучвания и при тях не са изследвани в многоцентрови рандомизирани проучвания нито различни схеми на продължителност, нито един спрямо друг различни P2Y₁₂ инхибитори. Проучвания като ESCELLENT и PRODIGY тестват 6-месечна срещу 12- и 24-месечна ДААТ при ПКИ с различни видове стентове. Като цяло резултатите показват, че при тези пациенти 12- и 24-месечното продължаване на ДААТ не води



Легенда: UFH – нефракциониран хепарин; ДААТ – двойна антиагрегантна терапия; ПКИ – перкутанни коронарни интервенции; NSTEMI-ACS – остър коронарен синдром без ST-елевация; STEMI – миокарден инфаркт със ST-елевация. Цветовото кодиране се отнася до ESC класовете препоръки (зелено = клас I; жълто = клас IIa; и оранжево = клас IIb).

Фиг. 2. Схема на вида и продължителността на ДААТ при различни клинични състояния (модификация по Neuman FJ, Susa-Uva M, Ahlsson A, et al. ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. Eur Heart J, 2019;40(2):87-165)

до съществени ползи по отношение на нови исхемични епизоди, но за сметка на това значително повишава риска от кървене, особено при 24-месечния прием [6, 7].

Други 3 проучвания тестват ДААТ, също за 6, 12 и 24 месеца – ITALIC, SECURITY и ISAR-SAFE. Само последното е достатъчно голямо двойнослепо, с общо 4005 участници, което рандомизира 2394 болни с ХКС и 1611 с ОКС. То, както и предишните две, не показват предимство на 12- и 24-месечния прием на ДААТ над този от 6 месеца [8-10]. Въз основа на тези данни, в съвременните ръководства се препоръчва 6-месечно приложение на ДААТ при болните с ХКС и ПКИ [3-5].

При болните с ОКС, ДААТ с Аспирин 75-100 mg плюс P2Y₁₂ инхибитор обичайно се препоръчва за период от 1 година [11]. Първият използван P2Y₁₂ инхибитор тиклопидин (тиклид), въпреки своята ефективност, беше изоставен поради съществени странични явления, като неутропения, и заменен с по-новия клопидогрел. Последният продължава да е широко прилаган и в момента. Големи многоцентрови рандомизирани проучвания изследват ефикасността и безопасността на два мощни P2Y₁₂ инхибитора – прасугрел и тикагрелор при болни с ОКС. В проучването TRITON-TIMI 38 са включени болни с ОКС с анатомия, подходяща за ПКИ и болни с МИ с ST-елевация [12, 13]. Болните са рандомизирани в две рамена – Аспирин плюс прасугрел, или Аспирин плюс клопидогрел. И за двете рамена продължителността на приема на ДААТ е бил 15 месеца. Сборната първична крайна точка сърдечно-съдова смърт, нефатален миокарден инфаркт и инсулт е регистрирана при 9,3% в групата на прасугрел и 11,2% на клопидогрел, като разликата е силно статистически значима ($p = 0,002$). Основната причина за тази разлика е значимо по-малкото случаи на нефатален миокарден инфаркт в групата на прасугрел. Болните на прасугрел обаче имат значително по-често несвързано и свързано с аорто-коронарна байпас операция кървене, в т.ч. живото-застрашаващи и фатални случаи. Приложението на медикамента е довело до ясни вреди при пациентите с преживени мозъчно-съдови инциденти и не е показало никаква полза при тези над 75 години и под 60 kg телесна маса в стандартните си дози. При спазване на правилото да не се прилага при болни с преживян мозъчен инсулт и да се предписва намалена доза от 5 mg дневно при болните над 75 год. и под 60 kg, профилът на прасугрел по отношение балансът полза/риск е благоприятен, при запазване на по-високата му ефективност пред клопидогрел по отношение на първичните крайни цели. Липса на ясни ползи от приложението на прасугрел при болни с ОКС, лекувани само медикамен-

тозно, се демонстрира в проучването TRILOGY ACS [14]. Тези две проучвания до голяма степен забавиха включването на прасугрел в активното ежедневното лечение на болните с ОКС.

В проучването PLATO е тестван медикаментът тикагрелор, който представлява нов клас P2Y₁₂ инхибитор – циклопентил тиазолопиримидин, който е директен, частично обратим антиагрегант. В проучването са включени както болни с ОКС с умерен и висок риск, третирани инвазивно или консервативно, така и такива с ОМИ с ST-елевация, третирани с ПКИ. Болните са рандомизирани в две рамена: на тикагрелор, насищаща доза 180 mg и поддържащо лечение 2 x 90 mg дневно, или на клопидогрел, насищаща доза от 300 mg и поддържаща от 75 mg дневно. Болните, подложени на ПКИ, и на клопидогрел, са рандомизирани да получат още 300 mg клопидогрел или плацебо преди ПКИ, а тези на тикагрелор – допълнително 90 mg преди ПКИ, ако от първата доза са минали повече от 24 часа. Болните са проследени на ДААТ до 12 месеца. Комбинираната крайна точка от сърдечно-съдова смърт, миокарден инфаркт и инсулт е регистрирана при 9,8% от болните на тикагрелор и при 11,7% от болните на клопидогрел ($p < 0,001$). В групата на тикагрелор има статистически значимо намаление на стент-тромбозите от 1,9 на 1,3% и на общата смъртност от 5,9 на 4,5%. Няма повишение на случаите на тежко кървене при болните на тикагрелор спрямо клопидогрел, с изключение на повече случаи на несвързано с аорто-коронарен байпас кървене, което е било 3,8% при болните на клопидогрел и 4,5% при тези на тикагрелор ($p = 0,03$) [15]. Изследователите на друго проучване SMART-DATE рандомизират 2712 пациента за съответно 6-, 12-месечен или по-дълъг прием на ДААТ. 12 и повече месечният прием е бил свързан с по-малко МИ, без съществено увеличаване на случаите на кървене [16]. Първото голямо рандомизирано отворено проучване, сравняващо тикагрелор с прасугрел в две различни стратегии за поведение относно ДААТ при болни с ОКС, е ISAR-REACT 5 [17]. То включва 4018 болни с ОКС, съответно с ОМИ със и без ST-елевация, при които се планира ПКИ. При болните с тикагрелор се извършва предварително насищане с медикамента, докато при прасугрел насищането става при вече известна коронарна анатомия. Резултатите показват, че приложението на прасугрел в сравнение с тикагрелор значително намалява зададената обща крайна точка от смърт, миокарден инфаркт и инсулт, съответно на 6,9% спрямо 9,3% при тикагрелор ($p = 0,006$). Този благоприятен резултат не е за сметка на увеличено кървене. Също така повече случаи на спиране на приема поради странични ефекти е имало в групата на тикагрелор.

Въпреки отбелязаните известни недостатъци проучването показва предимството на прасугрел пред тикагрелор при болните с ОКС, при които лечението е ПКИ. В проучването PRAGUE – 18, болни с първична ПКИ по повод ОМИ са рандомизирани за ДААТ съответно с прасугрел или тикагрелор. Авторите откриват сходни благоприятни резултати и при двата вида лечение [18].

2. Съкратен прием на антитромбозната терапия

Поради неголемия, но съществен риск от кървене от приложението на ДААТ множество проучвания тестват възможността за по-кратко приложение на тази терапия, с цел избягване на нежеланото кървене, без това да увеличи исхемичните събития при пациентите. По-краткото приложение на ДААТ се налага и поради необходимостта при някои болни да се извършват планови или спешни оперативни намеси. Част от болните са с повишена опасност от кървене поради придружаващи заболявания, като бъбречна недостатъчност, напреднала възраст или поради необходимостта да приемат противосъсирващи медикаменти по друга причина – предсърдно мъждене, тромбо-емболични инциденти, клапни протези и др. Като цяло, има тенденция фирмите, произвеждащи коронарни стентове, да провеждат проучвания, които да тестват по-кратък прием на ДААТ, с цел намаляване опасенията от страна на болния и лекаря от кървене след процедурата. Проучванията REST и OPTIMIZE тестват скъсен 3-месечен курс на ДААТ, спрямо 12-месечен такъв при болни с ХКС, стентирани с покрит със зотаролимулс медикамент-излъчващ стент (МИС). И в двете проучвания няма влошаване на резултатите от скъсения 3-месечен курс на ДААТ [19, 20]. Проучванията ZEUS и LEADERS-FREE, тествали съкратен прием на ДААТ от 1 месец при болни, стентирани с „голи“ метални стентове, спрямо МИС, включват и пациенти с висок риск от кървене. Те доказват предимствата на МИС по отношение на крайните точки, без да се изяснява напълно разликата в двете стратегии по отношение случаите на кървене, вероятно поради късия период на ДААТ [1, 22]. Като се вземат предвид наличните данни, се приема, че при болните с повишен риск от кръвоизливи е за предпочитане ДААТ да продължи 6 месеца, като спирането преди това (особено преди 3 месеца) увеличава съществено риска от исхемични инциденти, а продължаването след това – от кървене [3]. Решение за по-ранното спиране на ДААТ би трябвало да се вземе в случаите с висок и много висок риск от кървене, при нисък исхемичен риск, индивидуално за всеки пациент. Полезни в това отношение са съответните скорове, помагащи за прецизната оценка. Подробно описание кога и как се взема подобно решение е дадено в съвместното ръководство на

Европейското кардиологично дружество и Европейската асоциация по сърдечно-гърдна хирургия за прилагането на ДААТ при болни с коронарна артериална болест от 2017 г. [3].

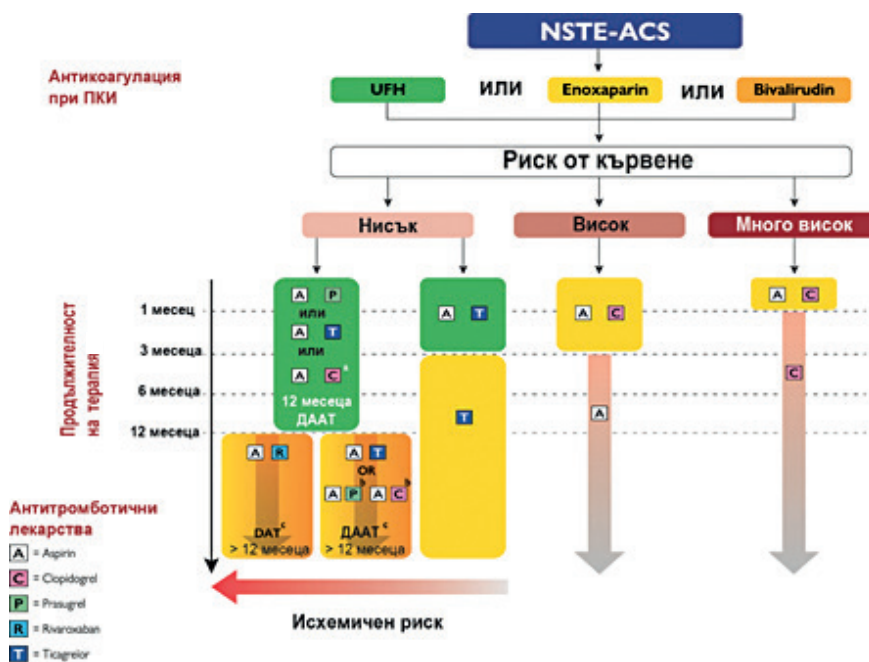
3. Удължен прием на антитромбозната терапия

Немалка част от пациентите след ПКИ продължават да са с повишен тромботичен/исхемичен риск поради редица причини. Например болните, интервенирани по повод на остър коронарен синдром (ОКС), продължават да имат повишен тромбогенен риск по-дълго от тези с хроничен коронарен синдром, така че при тях ДААТ трябва да е по-продължителна (фиг. 3).

DAPT Trial е интересно комбинирано проучване, изследващо ефекта на стандартно 12 месечно (аспирин плюс P2Y12 инхибитор), спрямо продължително – до 30 месеца приложение на ДААТ. Общата популация на проучването е 11648 рандомизирани болни, от които 9961 болни стентирани с паклитаксел-излъчващи МИС и 1687 с „голи“ метални стентове. При тези МИС бяха установени случаи на късни (> 1 година) стент тромбози, логично налагащи по-дълга ДААТ. Включени са болни с остър и хроничен коронарен синдром. 3567 (30,7%) от болните са с ОМИ. От тази група 1/3 са били на прасугрел и 2/3 на клопидогрел.

След изтичане на 12-месечния период болните на ДААТ са рандомизирани в две рамена – при едното е прекратен приема на P2Y12 инхибитора, а при другото той е продължен до общо 30 месеца. Удължената ДААТ води до по-малко стент-тромбози (0,5% спрямо 1,9%, $p < 0,001$), съществена редукция на повторните МИ (2,2% спрямо 5,2%, $p < 0,001$), както и общо на нежеланите събития (MACCE) (3,9% спрямо 6,8%, $p < 0,001$). От друга страна, GUSTO умерено или тежко кървене е било по-често (1,9% спрямо 0,8%, $P = 0,005$). В групата пациенти с МИ общата смъртност е била еднаква при 12 месечна или 30 месечна ДААТ [23]. За разлика от групата с ОМИ, болните, без данни за инфаркт са показали влошаване на резултатите от 30-месечния прием на ДААТ, в смисъл на повишена смъртност [24]. Това за сетен път показва, че удължената ДААТ има смисъл при болните, които са с повишен тромбогенен риск от гледна точка на клиничната си картина, каквито са тези с ОКС/МИ.

В проучването PEGASUS TIMI 54 са включени 21 163 болни, преживели спонтанен миокарден инфаркт 1 до 3 години преди това. При 53% това е бил МИ със ST-елевация и 83% са имали предходна ПКИ. Болните са разделени на 3 рамена – на тикагрелор 2 x 90 mg дневно, на тикагрелор 2 x 60 mg дневно и на плацебо. Проследяването е за 3 години, като основната сборна крайна точка е сърдечно-съдова смърт, МИ и инсулт [25, 26]. Ре-



Легенда: ДААТ = двойна антитромбоцитна терапия; DAT = двойна антитромбоцитна терапия (тук: аспирин и ривароксабан); NSTEMI-ACS = остър коронарен синдром без елевация на ST-сегмента; ПКИ = перкутанна коронарна интервенция; UFH = нефракциониран хепарин. аКлопидогрел в продължение на 12 месеца DAPT, ако пациентът не отговаря на условията за лечение с прасугрел или тикагрелор или в условия на деескалация на DAPT с преминаване към клопидогрел (клас IIb). бКлопидогрел или прасугрел, ако пациентът не е подходящ за лечение с тикагрелор. сПоказания от клас IIa за DAT или DAPT > 12 месеца при пациенти с висок риск от исхемични събития и без повишен риск от голямо кървене (= анамнеза за интракраниален кръвоизлив или исхемичен инсулт, анамнеза за друга вътречерепна патология, скорошно гастроинтестинално кървене или анемия поради възможна стомашно-чревна загуба на кръв, друга свързана гастроинтестинална патология с повишен риск от кървене, чернодробна недостатъчност, хеморагична диатеза или коагулопатия, прекомерна старост или слабост, бъбречна недостатъчност, изискваща диализа, или с eGFR < 15 mL/min/1,73 m²); Индикация от клас IIb за DAT или DAPT > 12 месеца при пациенти с умерено повишен риск от исхемични събития и без повишен риск от голямо кървене. Цветовото кодиране се отнася до ESC класовете препоръки (зелено = клас I; жълто = IIa; оранжево = клас IIb).

Фиг. 3. Схема за антитромбозно лечение при болните с МИ без ST-елевация (модификация по Collet JP, Thiele H, Barbato, et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. Eur Heart J, 2021,42(14):1289-1367)

зультатите са 7,85%, 7,77% и 9,04%, съответно за 2 x 90 mg, 2 x 60 mg тикагрелор и за плацебо. Разликата е високо статистически значима и за двете дози на медикамента спрямо плацебо. Взети поотделно компонентите на сборната крайна точка показват сигнификантно намаление на МИ за двете дози, на инсултите за ниската доза и тенденция за понижаване на смъртността и за двата дозови режима. Резултатът обаче е неутрален по отношение на общата смъртност. TIMI голямо кървене е било по-високо при болните на тикагрелор спрямо плацебо (2,6% за 2 x 90 mg, 2,3% за 2 x 60 mg и 1,06% за плацебо – $p < 0,001$ за всяка доза спрямо плацебо). Докато за 2 x 90 mg ползата е сравнима с вредата, определена като първична крайна точка за безопасност (кървене), то за доза 2 x 60 mg ползата е по-голяма, макар и с гранична статистическа достоверност. При болните, които имат и периферна артериална болест обаче, удълженият прием на тикагрелор води до съществена полза от гледна точка

на превенция на исхемичните събития при сравнително по-малко увеличение на кървенето. При тях има значимо намаление на нуждата от интервенции по повод остра исхемия на крайник [27]. В голям метаанализ, включващ 6 проучвания с използване на тиенопиридини – PEGASUS с тикагрелор, CHARISMA, PRODIGY и DESLATE с клопидогрел, ARCTIC-interruption и DAPT с прасугрел и клопидогрел, авторите изследват ефектите на удължената ДААТ при болни с преживян МИ [28]. В сравнение с терапията само с Аспирин ДААТ намалява сигнификантно всички нежелани исхемични събития, в това число сърдечно-съдовата смърт, МИ и инсулт. Това е за сметка на значимо увеличаване на случаите на голямо кървене на 1,85 спрямо 1,09%, $p = 0,004$. Така че общата редукция на риска при болните на удължена ДААТ е само с 0,3%, а на общата смъртност – с 0,2% (4,0% с ДААТ при 4,2% само с Аспирин). От значение е и видът на поставения стент. В проучването PRODIGY само болните, полу-

чили паклитаксел-излъчващи стентове (известни с по-токсичните си спрямо ендотела на съдовата стена свойства и поради това склонността си към късни тромбози), имат полза от удължената ДААТ [29].

Биоразградимите стентове поради значително по-дебелите си опори (стратове) имат повишена склонност към тромбозиране, в сравнение с металните МИС. Описани са случаи и на късно тромбозиране [30, 31]. Поради това е наложителна стриктна антиагрегация за най-малко 12 месеца [32]. За съжаление липсват проучвания за ефекта на удължен над 12 месеца прием на ДААТ. След прилагането на медикамент-излъчващи балони ДААТ също е препоръчителна, като при болните с ХКС тя трябва да е поне 1 месец, а в случаите на инстенг рестеноза – 3 до 12 месеца [33-35]. Продължителността на ДААТ при интервенция с обикновен коронарен балон е въпрос на преценка от страна на лекаря. Въз основа на тези проучвания се налага изводът, че въпреки известното предимство в съотношението полза/риск т.е. превенция на исхемични епизоди спрямо опасност от кървене, дали и при кого ще бъде препоръчано удължено прилагане на ДААТ е въпрос на индивидуална преценка от страна на лекаря. То не би трябвало да бъде прилагано като стандартен подход при всички пациенти.

4. „Олекотен” прием на ДААТ (DAPT de escalation)

Под деескалация, или „олекотяване” на ДААТ, се разбира както преминаване в по-ниска дозировка на приеманите медикаменти, така и (по-често) преминаване от по-мощен P2Y12 инхибитор (прасугрел или тикагрелор) към клопидогрел. Това „олекотяване” на ДААТ се налага най-често поради поява на усложнения, като кръвотечение, нужда от включване на друг медикамент, повлияващ кръво съсирването, или по икономически причини. В проучването TROPICAL-ACS авторите тестват „олекотяване” на ДААТ, водено от изследване на тромбоцитната функция, срещу стандартно 12-месечно лечение при болните, при които по някаква причина има затруднения то да бъде проведено [36]. В друго проучване – ATLAS – ACS 2 TIMI-51 при болни с ОКС със и без ST-елевация, авторите тестват нискодозов прием на ривароксабан непосредствено след венозната антикоагулация при болни без преживян мозъчен инсулт, с висок исхемичен и с нисък хеморагичен риск [37, 38]. Типичен пример за „олекотяване” на ДААТ е прилагането на намалената поддържаща доза на тикагрелор от 2 x 60 mg дневно в сравнение със стандартната от 2 x 90 mg дневно при болните, преживяли МИ в проучването PEGASSUS-TIMI 54. При него продължителното лечение с намаления дозов режим води до

по-добри резултати в сравнение със стандартния такъв [25-27].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Антитромбозното лечение, и по-специално ДААТ, е задължителен елемент от грижите за болните, лекувани посредством ПКИ. Видът, дозовият режим и продължителността на това лечение зависят от редица фактори като: клинична диагноза, придружаващи заболявания, придружаващо лечение, сложност и особености на извършената процедура. Въпреки утвърдените терапевтични схеми, основани на множество проучвания, познаването на тези фактори, както и на характеристиките на различните медикаменти и комбинации, е от изключително важно значение за индивидуалния подход при всеки болен.

С подкрепата на фирма Гедеон Рихтер

Библиография:

1. Collet JP, Thiele H, Barbato E, et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J*, 2021;42(14):1289-1367.
2. Ibanez B, James S, Agewal S, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC), *Eur Heart J*, 2018;39(2):119-177.
3. Valgimigli M, Bueno H, Byrne R, 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*, 2018;39(3):213-254.
4. Neuman FJ, Susa-Uva M, Ahlsson A, et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J*, 2019;40(2):87-165.
5. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, et al. 2019 ESC guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J*, 2020;41:407-477.
6. Gwon HC, Hahn JY, Park KW, et al. Six-Month Versus 12-Month Dual Antiplatelet Therapy After Implantation of Drug-Eluting Stents. *Circulation* 2012;125(3):505-513.
7. Valgimigli M, Campo G, Monti M, et al. Short-Versus Long-Term Duration of Dual-Antiplatelet Therapy After Coronary Stenting. *Circulation* 2021; 125:2015-2026.
8. Gilard M, Barragan P, Noryani A, et al. 6-versus 24-month dual antiplatelet therapy after implantation of drug-eluting stents in patients nonresistant to aspirin: the randomized, multicenter ITALIC trial. *JACC* 2015;65(8):777-786.
9. Colombo A, Chiefo A, Fasher A, Second-Generation Drug-Eluting Stent Implantation Followed by 6-Versus 12-Month Dual Antiplatelet Therapy: The SECURITY Randomized Clinical Trial. *JACC* 2014;64(20):2086-2097.
10. Schulz-Schupke S, Byrne RA, Jurrien MTB, et al. IS-AR-SAFE: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial of 6 vs. 12 months of clopidogrel therapy after drug-eluting stenting. *Eur Heart J*, 2015;36:1252-1263.

11. Mehta SR, Bassand JP, Chrolavicius S, et al. Dose comparisons of clopidogrel and aspirin in acute coronary syndromes. *NEJM* 2010;363(10):930-942.
12. Viviot SD, Elliot M, Gibson MC, et al. Evaluation of prasugrel compared with clopidogrel in patients with acute coronary syndromes: design and rationale for the TRial to assess Improvement in Therapeutic Outcomes by optimizing platelet Inhibition with prasugrel Thrombolysis in Myocardial Infarction 38 (TRITON-TIMI 38.) *NEJM*, 2006;152(4):627-635.
13. Viviot SD, Braunwald E, McCabe CH, et al. Prasugrel versus Clopidogrel in Patients with Acute Coronary Syndromes. *NEJM*, 2007;357:2001-2015.
14. Roe MT, Armstrong PW, Fox KAA, Prasugrel versus Clopidogrel for Acute Coronary Syndromes without Revascularization. *NEJM* 2012; 367:1297-1309.
15. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, et al. Ticagrelor versus Clopidogrel in Patients with Acute Coronary Syndromes. *NEJM*, 2008;361:1045-1057
16. Hahn JY, Song YB, Oh JH, et al. 6-month versus 12-month or longer dual antiplatelet therapy after percutaneous coronary intervention in patients with acute coronary syndrome (SMART-DATE): a randomised, open-label, non-inferiority trial. *Lancet* 2018;391: 1274-1284.
17. Schupke S, Neuman FJ, Menicheli M, et al. Ticagrelor or Prasugrel in Patients with Acute Coronary Syndromes. *NEJM* 2019;381: 1524-1534.
18. Motovska Z, Hlinomaz O, Miklik R, Prasugrel Versus Ticagrelor in Patients with Acute Myocardial Infarction Treated with Primary Percutaneous Coronary Intervention. *Circulation* 2016;134: 1603-1612.
19. Kim BK, Hong MK, Ho Shin D, 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). *JACC* 2012; 60:1340-1348.
20. Feres F, Costa RA, Abizaid A. et al. Three vs twelve months of dual antiplatelet therapy after zotarolimus-eluting stents: the OPTIMIZE randomized trial. *JAMA* 2013;310: 2510-2522.
21. Valgimigli M, Patialiakis A, Thury A. Zotarolimus-eluting stent versus bare-metal stents in uncertain drug-eluting stent candidates. *JACC* 2015;65:805-15.
22. Urban P, Meredith J, Abizaid A, et al. Polymer-free Drug-Coated Coronary Stents in Patients at High Bleeding Risk, *NEJM*, 2015;373:2038-2047.
23. Yeh RW, Kereiakes D, Steg P, et al. Benefits and risks of extended duration dual antiplatelet therapy after PCI in patients with and without acute myocardial infarction. *JACC* 2015;65: 2211-2221.
24. Mauri L, Kereiakes D, Yeh RW, et al. Twelve or 30 months of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stents. *NEJM* 2014;371: 2155-2166.
25. Bonaca M, Bhat D, Steg P, et al. Ischemic risk and efficacy of ticagrelor in relation to time from P2Y12 inhibitor withdrawal in patients with prior myocardial infarction: insight from PEGASUS-TIMI 54. *Eur Heart J*, 2016; 34(17);1133-1142.
26. Bonaca M, Bhat D, Cohen M, et al. Long-term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction. *NEJM* 2015;372:1791-1800.
27. Bonaca M, Bhat D, Storey R, et al. Ticagrelor for prevention of ischemic events after myocardial infarction in patients with peripheral artery disease. *JACC* 2016;67: 2719-2728.
28. Udel J, Bonaca M, Collet JP et al. Long-term dual antiplatelet therapy for secondary prevention of cardiovascular events for secondary prevention in the subgroup of patients with previous myocardial infarction: a collaborative meta-analysis of randomized trials.
29. Valgimigli M, Borghesi M, Tebaldi M et al. Should duration of dual antiplatelet therapy depend on the type and/or potency of implanted stent? A pre-specific analysis of the PROlonging dual antiplatelet treatment after Grading stent-induced Intimal hyperplasia study (PRODIGY). *Eur Hear J*,2013;34(12):909-919.
30. Serruys PW, Chevalier B, Sotomi Y. Comparison of one everolimus-eluting biresorbable scaffold with an everolimus-eluting metallic stent for the treatment of coronary artery stenosis (ABSORB II): a 3year randomized, controlled single-blind multicentre clinical trial. *Lancet* 2016;388: 2479-2491.
31. Raber L, Ueki Y. Undersatnding bioresorbable vascular scaffold Achilles heel: insights from ABSORB Japan serial intracoronary imaging. *JACC Interventions* 2020, 13(1):128-131.
32. Ellis S, Kereiakes D, Metzger C et al. Everolimus-eluting bi-resorbable scaffolds for coronary artery disease. *NEJM* 2015;373: 1905-1915.
33. Alfonso F, Perez-Vizcayno, Cardenas A, et al. A prospective randomized trial of drug-eluting balloons versus everolimus-eluting stents in patients with in-stent stenosis of drug-eluting stents. *JACC*;2015: 66:23-33.
34. Xu B, Gao R, Wang J, et al. A prospective multicenter randomized trial of paclitaxel-coated balloon vrsus paclitaxel-eluting stent for the treatment of drug-eluting stent in-stent restenosis: results from the PEPCAD China ISR trial. *JACC Cardiovasc Interv*,2014;7:204-211
35. Worle J, Zadura M, Mobius-Winkler S. SeQuent Please world-wide registry: clinical results of SeQuent Please paclitaxel-coated balloon angioplasty in a large-scale prospective-registry study. *JACC* 2012;1733-1738.
36. Sibbing D, Aradi D, Jacobshagen C, et al. Guided de-escalation of antiplatelet treatment in patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention (TROPICAL-ACS): a randomized, open-label, multicentre trial. *Lancet* 2017; 390:1747-1757.
37. Mega JL, Braunwald E, Wiviott S, et al. Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome *NEJM* 2012;366:9-19.
38. Mega JL, Braunwald E, Mohanavelu MS, et al. Rivaroxaban versus placebo in patients with acute coronary syndrome. (ATLAS-ACS TIMI 46): a randomized, double-blind, phase II trial. *The Lancet* 2009, 374:29-38.