Kontroverze – aspirin po PCI?

Aspirin po PCI: proč nepodávat

Ivo Varvařovský

Kardiologické centrum Agel, Pardubice

Úvod

Kyselina acetylsalicylová (aspirin) je po několik desetiletí nezastupitelným lékem v klinické kardiologii. Její efekt pro léčbu akutního infarktu myokardu, akutních koronárních syndromů a pro sekundární prevenci ischemické choroby srdeční je nepochybnitelný (1, 2). Použití kyseliny acetylsalicylové (aspirinu) při koronární angioplastice vedlo ke snížení periprocedurálního infarktu, ke snížení potřeby akutního kardiologického výkonu a ke snížení mortality (3). Dominantním léčebným přístupem pro léčbu akutních koronárních syndromů a pro zajištění koronární angioplastiky se stala od počátku tisíciletí duální protideštičková léčba. Vedla k zásadnímu snížení ischemických komplikací PCI, zvýšila ale počet komplikací krvácivých. Zvyšování agresivity DAPT pomocí nových inhibitorů P2Y₁₂ nebo její kombinace s antikoagulační léčbou již vedly k problematickému nárůstu vážných krvácení. Legitimní se tak stala otázka, zda v těchto kombinacích ještě přináší kyselina acetylsalicylová užitek, nebo zda už pouze navyšuje krvácení.

Vynechání aspirinu po PCI: monoterapie inhibitory destičkového receptoru P2Y₁₂

Pro vlastní provedení koronární angioplastiky i pro následnou léčbu je aspirin považován za nezbytný s nejvyšší silou doporučení IA (4). Duální terapie je vedena podle úvodní klinické symptomatologie a podle rizika krvácení po dobu 3–36 měsíců, poté následuje monoterapie jedním protideštičkovým lékem, a tím je zpravidla aspirin.

Studie GLOBAL LEADERS testovala hypotézu, že pouhý jednoměsíční DAPT aspi-

rin + ticagrelor, následovaná dvouletou monoterapií reverzibilním inhibitorem destičkového receptoru P2Y₁₂ ticagrelorem bude účinnější a bezpečnější než konvenční 12měsíční DAPT následovaná monoterapií aspirinem (5). V případě akutního koronárního syndromu (47 % pacientů) byla kontrolní skupina léčena 12měsíční DAPT s ticagrelorem (srovnání ticagrelor vs. ticagrelor + aspirin v prvních 11 měsících po DAPT, a ticagrelor vs. aspirin v následujících 12 měsících). Při stabilní ICHS (53 % pacientů) byla srovnávána monoterapie ticagrelorem vs. clopidogrel + aspirin v prvních 11 měsících po DAPT, následovaná opět srovnáním ticagrelor vs. aspirin. Primární hodnocený ukazatel úmrtí + infarkt myokardu byl pozorován při monoterapii ticagrelorem ve 2. roce ve 3,81 % a při 12měsíční DAPT ve 4,37 % (RR = 0,87; 95 % CI 0,75–1,01, p = 0,073). Pravděpodobnost závažného krvácení dle BARC 3–5 byla rovněž srovnatelná (6,63 % vs. 6,66 %, RR = 0,97; 95 % CI 0,78–1,20). Přestože autoři hodnotí výsledky neutrálně a z hlediska statistického jsou oba léčebné postupy srovnatelné, přinesla studie důležité poznatky.

Dlouhodobá snášenlivost ticagreloru je horší než aspirinu pro větší výskyt nežádoucích účinků léčby. Na konci prvního roku léčby užívalo ticagrelor 82 % a standardní DAPT 89 % nemocných. V tomto časovém bodu byl ticagrelor významně účinnější než standardní DAPT při hodnocení rizika úmrtí a infarktu myokardu (1,95 % vs. 2,47 %, RR = 0,79; 95 % CI 0,64–0,98, p = 0,028). Během dalšího roku léčby však klesl podíl nemocných léčených ticagrelorem na 78 %, zatímco konvenční léčbu aspirinem tolerovalo 93 % nemocných a redukce úmrtí a infarktu

myokardu při monoterapii ticagrelorem se potom stává statisticky nevýznamnou. Za zmínku stojí skutečnost, že při otevřeném uspořádání studie (ošetřující lékař znal podávanou léčbu) byl ticagrelor vysazován významně častěji, než bylo obvyklé v předchozích zaslepených studiích. Znamená to, že tento lék v běžné praxi vysazujeme častěji pro domnělé nežádoucí účinky, než jak skutečně vyžaduje objektivní potřeba.

Druhou zajímavou skutečností ze studie GLOBAL LEADERS přináší analýza podskupiny nemocných s akutním koronárním syndromem (ACS). Ve srovnání s konvenční DAPT vedla monoterapie ticagrelorem k významné redukci vážných krvácení (73 vs. 100, RR = 0,73; 95 % CI 0,54–0,98, p = 0,037) při numericky nižším výskytu ischemických příhod (147 vs. 169, RR = 0,86; 95 % CI 0,69–1,08). Klinicky velmi lákavou se tak zdá být možnost při ACS ukončit DAPT ticagrelor + aspirin již po jednom měsíci od implantace stentu, a pokračovat monoterapií ticagrelorem s vědomím, že dosahujeme snížení rizika krvácení spolu s tendencí k nižšímu výskytu ischemických příhod.

V letošním roce byly na sjezdu ACC v New Orleans prezentovány další dvě studie, hodnotící použití monoterapie inhibitory P2Y₁₂ po PCI (6, 7). Japonská studie STOPDAPT-2 randomizovala nemocné k jednoměsíční DAPT, následované monoterapií clopidogrelem, nebo ke 12měsíční DAPT aspirin + clopidogrel. Polovina nemocných byla zařazena pro akutní koronární syndrom a 97 % nemocných mělo PCI kontrolovanou zobrazovacími metodami (OCT nebo IVUS). Monoterapie clopidogrelem byla lepší z hlediska čistého klinického přínosu (NACE = kardiiovaskulární úmrtí, infarkt myokardu, trom-

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

MUDr. Ivo Varvařovský, Ph.D., ivovarvarovsky@gmail.com
Kardiologické centrum Agel, Kyjevska 44, 532 03 Pardubice

Cit. zkr: Interv Akut Kardiol 2020; 19(3): 182–183
Článek přijat redakcí: 30. 6. 2019

bóza stentu, cévní mozková příhoda, závažné krvácení dle TIMI), kdy výsledky monoterapie clopidogrelem byly významně lepší (2,4 % vs. 3,7 %, $p=0,04$). Výsledek určoval nižší výskyt krvácení, v ovlivnění souhrnného výskytu ischemických příhod byly obě terapie srovnatelné (2,0 % vs. 2,5 %, $p=0,005$ pro noninferioritu). Korejská studie SMART-CHOICE měla podobné uspořádání, pouze přechod k monoterapii clopidogrelem proběhl tři měsíce po PCI a akutní koronární syndrom měla pouze třetina nemocných. Výsledky byly podobné, kdy ischemických příhod bylo pozorováno při obou postupech srovnatelné množství (2,9 % vs. 2,5 %, $HR=1,19$; 95 % CI 0,76–1,85) a krvácení bylo významně méně při monoterapii clopidogrelem (BARC 2–5: 2,0 % vs. 3,4 %, $HR=0,63$; 95 % CI 0,36–0,92).

PCI při trvalé antikoagulaci: „dual therapy“

Pacienti s indikací k trvalé antikoagulaci tvoří po implantaci koronárního stentu vysoce rizikovou skupinu nemocných s mnohonásobně vyšším rizikem krvácení ve srovnání se skupinou nemocných bez trvalé antikoagulační léčby. Roční incidence vážných krvácivých komplikací v této skupině pacientů dosahuje až 15 %. Je rozhodně oprávněné hledat léčebné režimy, které by vedly ke snížení excesivního rizika krvácení při zachování bezpečné eliminace ischemických příhod.

Ve studii WOEST byli pacienti s indikací k trvalé antikoagulaci warfarinem při PCI randomizováni k léčbě clopidogrelem (Double Therapy, DT) nebo clopidogrelem a aspirinem (Triple Therapy, TT). Pacienti byli předlčeni dostatečnou dávkou clopidogrelu před PCI a studijní léčba byla podávána ihned po angioplastice. Důvodem antikoagulační léčby byla v 70 % fibrilace síní, v 10 % mechanická chlopenní náhrada a v 20 % tromboembolická žilní nemoc. Vynechání aspirinu se projevilo ve snížení všech krvácení (19,4 % vs. 44,4 %, $HR=0,36$; 95 % CI 0,26–0,50), nebylo ale statisticky prokazatelné snížení vážných krvácení podle TIMI klasifikace (3,2 % vs. 5,6 %, $HR=0,56$; 95 % CI 0,25–1,27). Vynechání aspirinu však vedlo k šestinásobnému poklesu opakovaných krvácení, k trojnásobnému poklesu gastrointestinálních krvácení a k významnému poklesu krevních transfuzí o 61 % ($p=0,01$). Studie nebyla dostatečně veliká na ověření

účinnosti léčby pro snížení ischemických komplikací, přesto byl při vynechání aspirinu poněkud překvapivě pozorován pokles celkové mortality ($HR=0,39$; 95 % CI 0,16–0,93) a významné snížení kombinovaného ischemického ukazatele (úmrtí, infarkt myokardu, cévní mozková příhoda, trombóza stentu, opakovaná revaskularizace: 11,1 % vs. 17,6 %, $HR=0,60$; 95 % CI 0,38–0,94). Autoři považují vynechání aspirinu za užitečné pro snížení rizika krvácení bez pozorovatelného nárůstu trombotických příhod (8).

Dvě studie srovnávaly použití přímého orálního antikoagulantia (NOAC) v režimu DT s clopidogrelem proti obvyklé TT (warfarin + aspirin + clopidogrel) u pacientů s fibrilací síní, kteří byli nedávno léčeni PCI. První z nich, PIONEER AF-PCI, testovala nižší než obvyklé dávky rivaroxabanu (15 mg a při snížené funkci ledvin 10 mg; $2 \times 2,5$ mg + aspirin) převážně v kombinaci s clopidogrelem. Byl prokazatelný významný pokles všech krvácení přibližně o třetinu, nebyl ale prokazatelný pokles závažných krvácení dle TIMI klasifikace. Studie opět nebyla dostatečně veliká pro posouzení účinnosti léčby z hlediska trombotických příhod, byl však pozorován trend k numericky vyššímu výskytu mozkových příhod při léčbě nižšími dávkami rivaroxabanu (9). Studie RE-DUAL PCI použila již v rámci duální léčby dávku dabigatranu, obvyklou pro léčbu nemocných s fibrilací síní, a tato byla kombinována převážně s clopidogrelem (12 % nemocných bylo léčeno ticagrelorem). Duální terapie s dabigatranem vedla k významně nižšímu výskytu všech krvácení včetně krvácení závažných, avšak byl pozorován trend k vyššímu výskytu ischemických příhod. Při dávce dabigatranu 2×110 mg byl potom trend k vyššímu výskytu infarktu myokardu a trombózy stentu natolik výrazný, že se odrazil i v nových Doporučených postupech ESC pro revaskularizaci myokardu a tato dávka není v této indikaci doporučována. Uspořádání studie však nedovolí rozhodnout, nakolik se na této skutečnosti podílí použití dabigatranu a nakolik absence aspirinu v této léčebné kombinaci (10).

Ambici rozhodnout úlohu aspirinu po PCI u nemocných s trvalou antikoagulační léčbou měla studie AUGUSTUS. Byla uspořádána tak, že warfarin i apixaban byly použity jak v TT (s aspirinem + clopidogrelem), tak i v DT (pou-

ze s clopidogrelem bez aspirinu). Apixaban byl podáván v dávkování obvyklém při léčbě nemocných s fibrilací síní. Byla jasně ukázána výhoda apixabanu ve snížení vážných krvácení proti warfarinu ($HR=0,69$; 95 % CI 0,59–0,81, $p>0,001$, NNT = 24) a zároveň byl pozorován významný pokles mozkových příhod při léčbě apixabanem. Aspirin potom zvyšoval riziko krvácení o 89 % proti placebo ($HR=1,89$; 95 % CI 1,59–2,24, $p>0,001$, NNH = 14). Podávání aspirinu sice nevedlo ke statisticky významnému ovlivnění ischemických příhod, ale je nutné si všimnout silného trendu ke snížení rizika trombózy stentu a infarktu myokardu. Duální terapie v jakémkoliv uspořádání se ukázala z hlediska výskytu všech krvácení vždy bezpečnější, než jakákoliv triple terapie (11).

Závěr

Studie z posledních let ukazují, že aspirin má po PCI malý přínos ke snížení rizika ischemických příhod a naopak poměrně výrazně zvyšuje riziko krvácení. Čím agresivnější je antitrombotická léčba, tím více je toto pravidlo naplněno.

Není však možné opomenout skutečnost, že aspirin je prozatím nezbytný v období provádění samotné koronární angioplastiky a těsně po ní. Studie testující monoterapii inhibitory $P2Y_{12}$ podávaly aspirin vždy 1–3 měsíce po PCI, studie testující kombinace s antikoagulační léčbou potom podávaly (s výjimkou studie WOEST) aspirin v prvním týdnu po PCI. Kombinace obsahující navíc aspirin vykazují buď numericky nižší výskyt nebo zřetelný trend k nižšímu výskytu ischemických příhod (ať už mozkových či koronárních).

Úplné vynechání aspirinu během týdne až měsíce po PCI se ukazuje sice jako rozumné, ale bude narážet nejméně na dva problémy. První bude ekonomický, kdy celosvětově je léčba aspirinem nejméně o dva řády levnější než léčba inhibitory $P2Y_{12}$. Druhým problémem bude nejistota o možné přítomnosti rezistence na clopidogrel, jejíž výskyt je čím častější, čím je pacient „více nemocný“ a může u pokročilých forem ICHS a po akutních koronárních příhodách dosahovat desítek procent.

Vynechání aspirinu během prvních týdnů po PCI je přínosné pro snížení rizika krvácení a nabízí se zvláště u nemocných s vysoce účinnými inhibitory $P2Y_{12}$, u nemocných s trvalou antikoagulační léčbou a obecně u nemocných s vysokým rizikem krvácení po PCI.

LITERATURA

- Berger JS, Brown DL, Becker RC. Low-dose aspirin in patients with stable cardiovascular disease: a meta-analysis. *Am J Med* 2008; 121: 43–49.
- Antiplatelet Trialists' Collaboration. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy. *BMJ* 1994; 308: 81–106.
- Kenan M, Seth M, Aronow HD. The clinical outcomes of percutaneous coronary intervention performed without pre-procedure aspirin. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62: 2083–2089.
- Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A. 2018 ESC/EACTS guidelines on myocardial revascularization. *European Heart Journal* 2019; 40: 87–165.
- Vranckx P, Valgimigli M, Jüni P. Ticagrelor plus aspirin for 1 month, followed by ticagrelor monotherapy for 23 months

- vs aspirin plus clopidogrel for 12 months followed by aspirin monotherapy for 12 months after implantation of a drug-eluting stent: a multicentre, open-label, randomised superiority trial. *Lancet* 2018; 392: 940–949.
- Watanabe H. One-month dual antiplatelet therapy followed by clopidogrel monotherapy versus standard 12-month dual antiplatelet therapy with clopidogrel after drug-eluting stent implantation: STOPDAPT-2 trial. Presented at: ACC 2019. March 18, 2019. New Orleans, LA.
- Hahn J-Y. $P2Y_{12}$ inhibitor monotherapy versus dual antiplatelet therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the SMART-CHOICE randomized, open-label, noninferiority trial. Presented at: ACC 2019. March 18, 2019. New Orleans, LA.

- Dewilde WJ, Oirbans T, Verheugt FW. Use of clopidogrel with or without aspirin in patients taking oral anticoagulant therapy and undergoing percutaneous coronary intervention: an open-label, randomised, controlled trial. *Lancet* 2013; 381: 1107–1115.
- Gibson CM, Mehran R, Bode C. Prevention of bleeding in patients with atrial fibrillation undergoing PCI. *N Engl J Med* 2016; 375: 2423–2434.
- Cannon CP, Bhatt DL, Oldgren J. Dual antithrombotic therapy with dabigatran after PCI in atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2017; 377: 1513–1524.
- Lopes RD, Heizer G, Aronson R. Antithrombotic therapy after acute coronary syndrome or PCI in atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2019; 380: 1509–1524.