

PROVOCĂRI ÎN TERAPIA ANTIPLACHETARĂ LA PACIENȚII CORONARIENI DUPĂ ANGIOPLASTIE CORONARIANĂ

^{1,2}Marta DOGOT – studentă doctorandă an. III,
²Eleonora VATAMAN - dr. hab. șt. med., prof. univ.,
^{1,2}Andrei GRIB – student doctorand an. II,
¹Natalia CAPROȘ - dr. hab. șt. med., conf. univ.

¹IMSP Institutul de Cardiologie
²Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie “N. Testemițanu”
e-mail: dogotmarta2@gmail.com

Rezumat

O valoare importantă în prevenirea și progresia proceselor trombotice la pacienții coronarieni ocupă utilizarea agenților antiplachetari. Terapia antiplachetară dublă include acidul acetilsalicilic și blocantul receptorilor P2Y₁₂ – adenosin 5'-difosfat pentru pacienții cu intervenție coronariană percutană, utilizată în scopul scăderii ratei evenimentelor cardiace majore sau prevenirii reparației a complicațiilor trombotice. În acest articol a fost studiată rata evenimentelor ischemice și hemoragice la pacienții care administrează terapia antiplachetară dublă după 6 luni de la intervenția coronariană percutană cu implantare de stent farmacologic.

Cuvinte-cheie: tratament dublu antiplachetar, evenimente ischemice și hemoragice.

Summary. Challenges in antiplatelet therapy in coronary patients after percutaneous coronary intervention

An important value in the prevention and progression of thrombotic processes in coronary patients involves the use of antiplatelet agents. The double antiplatelet therapy includes acetylsalicylic acid and the P2Y₁₂ receptor blocker - adenosine 5'-diphosphate for patients with percutaneous coronary intervention, used to reduce the rate of major cardiac events or thrombotic complications. In this article, ischemic and haemorrhagic events have been studied in patients receiving double antiplatelet therapy after 6 months after percutaneous coronary intervention with pharmacological stent implantation.

Key-words: double antiplatelet treatment, ischemic and hemorrhagic events.

Резюме. Вызовы антиагрегационной терапии у коронарных пациентов после стентирования коронарных артерий

Важное значение в профилактике и прогрессировании тромботических процессов у пациентов с ишемической болезнью, включает использование антиагрегантов. Двойная антитромбоцитарная терапия включает ацетилсалициловая кислота и блокатор рецепторов P2Y₁₂ - 5'-дифосфат аденозина для пациентов с чрескожным коронарным вмешательством, которые используются для снижения частоты сердечных тромботических событий. В этой статье изучались ишемические и геморрагические явления у пациентов, получавших двойную антитромбоцитарную терапию через 6 месяцев после чрескожного коронарного вмешательства с имплантацией фармакологического стента.

Ключевые слова: двойное антитромбоцитарное лечение, ишемические и геморрагические явления.

Introducere:

Baza tratamentului medical al pacienților coronarieni după intervenția coronariană percutană (PCI) în prevenția trombozei de stent și a complicațiilor cardiovasculare, o reprezintă dubla terapie antiplachetară (DAPT) cu aspirină și un inhibitor oral al receptorilor

lor plachetari P2Y₁₂ pentru adenosin 5'-difosfat [1].

Clopidogrelul rămâne a fi cel mai utilizat și cel mai frecvent prescris inhibitor al receptorilor P2Y₁₂, eficacitatea fiind dovedită în mai multe studii clinice mari [4]. Ghidurile actuale recomandă pacienților DAPT pe o perioadă de 6 și 12 luni după PCI cu im-

plantare de stent farmacologic [1,9]. Numărul estimat de pacienți care necesită DAPT după intervenția coronariană sau respectiv infarctul miocardic este considerabil și a crescut la 2 200 000/an în Europa [9]. În ciuda eficacității clinice dovedite, unii pacienți nu prezintă răspuns antiplachetar adecvat și reapar evenimente ischemice recurente [2]. De asemenea, riscul de sângerare crește, odată cu expunerea continuă la DAPT. Ca urmare durata optimă a DAPT trebuie să fie determinată de echilibrarea riscurilor pe termen lung atât pentru tromboză coronariană, cât și pentru sângerare majoră [6].

Scopul lucrării: Studierea evenimentelor ischemice și hemoragice la pacienții care administrează DAPT după 6 luni de la intervenția coronariană percutană cu implantare de stent farmacologic.

Materiale și metode: În acest studiu au fost incluși 56 pacienți colectați din Spitalul Clinic Municipal „Sfânta Treime”, Institutul de Cardiologie din Chișinău, în perioada octombrie 2018 – mai 2019 cu diagnosticul de angină pectorală instabilă și infarct miocardic care au fost urmăriți în dinamică pe o perioadă de 6 luni de tratament cu DAPT (aspirină 75-100 mg și 75 mg clopidogrel pe zi, și administrată după doză de încărcare de 600 mg clopidogrel și 300 mg aspirină).

Scorul de predicție DAPT a fost estimat în baza a nouă factori: vârsta, insuficiența cardiacă congestivă/fracția de ejeție a ventriculului stâng (FEVS), infarct miocardic la prezentare, infarct miocardic sau PCI anterioară, diabet zaharat, diametrul stentului <3 mm, fumat și stent cu eluție de paclitaxel.

Pentru algoritmul de predicție a hemoragiei a fost calculat scorul PRECISE-DAPT, ce include cinci criterii: vârsta, clearance-ul creatininei, hemoglobina, leucocitele în sânge și hemoragii în antecedente.

Rezultate: Studiul prospectiv a inclus 56 pacienți, majoritatea 37 (67%) au fost bărbați ($p < 0,001$). Vârsta medie a bărbaților a constituit $60,58 \pm 1,28$ ani, iar femeile au fost mai în vârstă: $63,88 \pm 1,2$ ani, $p < 0,05$. Din cei 56 pacienți incluși în studiu, 39 pacienți (69,6%) au beneficiat de intervenție coronariană percutană în primele 48 ore de la suportarea infarctului miocardic, iar 17 (30,4%) pacienți pentru angină pectorală instabilă.

Estimarea scorului DAPT a evidențiat 16 (28,5%) din pacienți cu un punctaj crescut pentru apariția de evenimente ischemice, ce a predominat comparativ cu 6 (10,71%) pacienți cu scorul PRECISE-DAPT cu un risc crescut de evenimente hemoragice.

Pe parcursul a 6 luni de tratament antiplachetar au fost înregistrate 9 (16,07%) evenimente ischemice: 5 (8,92%) au prezentat acces repetat de angor instabil

cu spitalizare repetată, 3 (5,35%) infarct miocardic non-fatal și un caz (1,78%) de moarte cardiacă. Pe parcursul a 6 luni de tratament antiplachetar au fost 4 (7,14%) cazuri înregistrate și evenimente de sângerare. S-a determinat epistaxis frecvent în 3 (66,6%) cazuri din totalul evenimentelor de sîngerare și în un caz (33,4%) de hematurie (Tab.1).

Tabelul 1.

Evenimentele ischemice și hemoragice înregistrate la pacienții care au administrat DAPT pe o perioadă de 6 luni.

Evenimentele ischemice înregistrate n=9	Evenimentele hemoragice înregistrate n=4
Acces repetat de angor instabil cu spitalizare repetată - 5 (8,9%)	Epistaxis frecvent - 3 (66,3%)
Infarct miocardic non-fatal - 3 (5,35%)	Hematurie - 1 (33,4%)
Moarte cardiacă - 1 (1,78%)	-

S-a evidențiat că majoritatea pacienților care au suportat atât evenimente ischemice, cât și hemoragice pe parcursul administrării DAPT după PCI pe o perioadă de 6 luni, au prezentat factori de risc care au favorizat apariția acestor evenimente (Tab.2). S-a determinat o corelație puternică ($p < 0,0001$) între apariția evenimentelor recurente ischemice la pacienții cu DAPT după PCI (angor pectoral instabil repetat, infarct miocardic non-fatal, moarte cardiacă) și factorii de risc pentru evenimente ischemice: diabetul zaharat tratat cu insulină – în 66,7%, obezitatea – 44,4%, FEVS <30% - 33,4%, tratament neregulat cu DAPT - în 55,6% cazuri și între apariția evenimentelor de sângerare și factorii de risc: vârsta mai înaintată ($p < 0,001$), FEVS <30% - în 75% cazuri, boala cronică renală st.II-III K/DOKI - 12 % cazuri (Tab.3).

Discuții: Administrarea DAPT pe un termen mai lung necesită un echilibru riscul de apariție a evenimentelor ischemice și de sângerare. Ghidurile europene (2017) actuale recomandă cu insistență personalizarea duratei DAPT în funcție de riscul relativ individualizat pentru fiecare pacient cu scopul reducerii acestor evenimente [5].

Factorii recunoscuți care contribuie la creșterea riscului de sângerare includ: vârsta înaintată (>75 de ani), antecedente de sângerare, insuficiența cardiacă, boală arterială periferică, hipertensiunea arterială, funcție renală sau funcție hepatică anormală și accident vascular cerebral în antecedente. Alți factori contributivi sunt: administrarea îndelungată de steroizi, fumatul, consumul de alcool, anemia și malignitatea [6].

Tabelul 2.

Repartizarea pacienților după evenimentele de sângerare înregistrate pe durata a 6 luni de administrare a DAPT și prezența factorilor de risc

Parametri	Pacienți cu evenimente de sângerare (n=4)	Pacienți fără evenimente de sângerare (n=52)	p
Vârsta medie	68.2± 9.8	64.1±9.6	<0.001
Diabet zaharat	2 (50%)	22 (42.3%)	0>0.5
Hipertensiune arterială	3 (75%)	38 (73.0%)	0>0.5
Dislipidemie	2 (50%)	38 (73.0%)	0>0.5
FEVS <30%	3 (75%)	0 (0%)	<0.001
BCR st.II-III K/DOQI	3 (75%)	2 (3.8%)	<0.001

Tabelul 3.

Repartizarea pacienților după evenimentele ischemice înregistrate și prezența factorilor de risc

Parametri	Pacienți cu evenimente ischemice (n=9)	Pacienți fără evenimente ischemice (n=42)	p
Supraponderabilitate	6 (66.7%)	34 (72.3%)	p<0.01
Diabetul zaharat	6 (66.7%)	3 (4.3%)	p<0.0001
Hipertensiune arterială	7 (77.8%)	41 (87.2%)	p<0.001
Dislipidemie	5 (55.6%)	15 (31.9%)	p<0.001
FEVS <30%	3 (33.4%)	0 (0%)	p<0.0001
Obezitate	4 (44.4%)	1 (2.1%)	p<0.0001
Infarctul miocardic în antecedente	4 (44.4%)	7 (14.8%)	p<0.001
Tratament neregulat cu DAPT	5 (55.6%)	4 (8.5%)	p<0.0001

Cauzele apariției evenimentelor ischemice sunt multiple și diverse, depind de tehnica implantării, de leziunile coronariene, dar și de tipul stentului. Aceste evenimente nedorite sunt mai frecvente la pacienții diabetici, cu boală cronică renală, cu disfuncție de ventricul stâng, complianță redusă la DAPT, în leziuni aterosclerotice lungi și complexe cu calcificate arteriale [10].

Conform conceptelor noi din Ghidul ESC *Focused update on DAPT in coronary artery disease* (2017) utilizarea scorurilor PRECISE-DAPT/DAPT poate fi utilă pentru a adapta durata DAPT pentru a maximiza protecția ischemică și pentru a minimiza riscul de sângerare la fiecare pacient [9].

Scorul DAPT a fost dezvoltat în baza studierii a 11 648 de pacienți înrolați în studiul DAPT și a fost validat inițial la 8136 pacienți, înscriși în studiul *Patient-Related Results with Endeavor vs. Cypher Stenting* (PROTECT) [8]. Acest scor de predicție a identificat nouă factori [vârsta, insuficiență cardiacă congestivă/ FEVS redusă, infarct miocardic la prezentare, infarct miocardic sau PCI anterioară, diabet zaharat, diametrul stentului <3 mm, fumat și stent cu eluție de paclitaxel cu un scor rezultând de la 2 + 10 [8, 11].

Studiul PRECISE-DAPT (*PREdicting bleeding Complications In patients undergoing Stent implantation and subsEquent Dual Anti Platelet Therapy*) a inclus un număr total de 14 963 de pacienți cu boala coronariană care au beneficiat de PCI, și a generat

cinci criterii (vârsta, clearance-ul creatininei, hemoglobina, leucocite și sângerare în antecedente) pentru algoritmul de predicție a hemoragiei la pacienții tratați cu DAPT [3].

Având în vedere compromisul între riscurile ischemice și hemoragice pentru o anumită durată DAPT, aplicarea acestor scoruri de risc pentru a decide durata DAPT este utilă stratificarea pacienților în grupuri de risc pentru prevenirea evenimentelor ischemice și de sângerare [5].

Concluzii

Pe durata administrării tratamentului dublu antiplachetar (aspirina + clopidogrel) după intervenția coronariană percutană cu implantare de stent farmacologic, pacienții prezintă atât evenimente ischemice cât și hemoragice, corelate cu factorii de risc prezenți la acești pacienți. Regimul personalizat de terapie antiplachetară, cu evaluarea scorurilor de risc PRECISE-DAPT/DAPT sunt utile în echilibrarea raportului risc/beneficiu, care ar garanta eficacitatea și siguranța individuală a pacienților cu DAPT.

Bibliografie

1. Neumann F-J, Sousa-Uva M., Ahlsson A. et al. Ghidul privind revascularizarea miocardică ESC/EACTS 2018. Grupul de Lucru pentru Revascularizarea Miocardică al Societății Europene de Cardiologie (ESC) și al asociației Europene de Chirurgie Cardio-Toracică (EACTS). *Romanian Journal of Cardiology*. 2019;29:2.

2. Brown Sh.A., Pereira N. Pharmacogenomic Impact of CYP2C19 Variation on Clopidogrel Therapy in Precision Cardiovascular Medicine. *Journal of Personalized Medicine* 2018;8:1, doi:10.3390/jpm8010008.
3. Costa F., van Klaveren D., James S. 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*. 2017;389:1025–1034
4. Elliott J, Kelly SE, Bai Z, et al. Dual antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: protocol for a systematic review. *BMJ Open*. 2019;9:e022271. doi:10.1136/bmjopen-2018-022271.
5. Kikkert WJ., Damman P. Optimal duration of dual antiplatelet therapy for coronary artery disease. *Neth Heart J*. 2018;26(6):321-333. doi: 10.1007/s12471-018-1113-5.
6. Niteen V. Deshpande, Parag Admane, Harshawardhan M. Mardikar. Bleeding on dual antiplatelet therapy: real-life challenges. *European Heart Journal Supplements* 2018; 20:Supplement B. doi:10.1093/eurheartj/sux041.
7. Shang-He-Lin Yin, Peng Xu, Bian Wang et al. Duration of dual antiplatelet therapy after percutaneous coronary intervention with drug-eluting stent: systematic review and network meta-analysis. *BMJ*. 2019;365:l2222. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.l2222>.
8. Ueda P, Jernberg T, James S et al., External Validation of the DAPT Score in a Nationwide Population. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72(10):1069-1078.
9. Valgimigli M., Bueno H., A Byrne R. et al.: 2018 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 Jan 14;39(3):213-260.
10. Wada H., Mattson PC., Iwata H. Stent or scaffold thrombosis: past, current, and future perspectives. *EMJ Int Cardiol*. 2017;5(1):55-61.
11. Witberg G., Zusman O., Yahav D. et al. Meta-analysis of the efficacy of the DAPT score to decide on treatment duration. *Eur heart j cardiovascular pharmacother*. 2019 <https://doi.org/10.1093/ejcvp/pvz075>.