

CZU: 616.132.2-089-005.1-085.22

<https://doi.org/10.52692/1857-0011.2023.1-75.11>

EVENIMENTE DE SÂNGERARE APĂRUTE LA PACIENȚII CE ADMINISTREAZĂ DUBLA TERAPIE ANTIPLACHETARĂ (ASPIRINĂ + INHIBITOR P2Y₁₂ – CLOPIDOGREL)

^{1,2}Marta DOGOT – cercetător științific,^{1,2}Andrei GRIB – asist. univ.,¹Eleonora VATAMAN - dr. hab. șt. med., prof. univ.,²Natalia CAPROȘ - dr. hab. șt. med., prof. univ.¹IMSP Institutul de Cardiologie² Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie “N. Testemițanu”*e-mail: dogotmarta2@gmail.com*

Rezumat.

La pacienții cu boală coronariană, intervențiile coronariene percutanate (PCI) reprezintă piatra de temelie a tratamentului pentru cei care prezintă un sindrom coronarian acut (SCA); PCI a fost, de asemenea, adoptată în mare măsură la pacienții cu sindroame coronariene cronice. Farmacoterapia adjuvantă, în special terapia antitrombotică, este cheia pentru reducerea complicațiilor trombotice locale și a evenimentelor ischemice sistemice, la pacienții supuși intervențiilor coronariene percutanate, dar este inevitabil asociată cu apariția evenimentelor de sângerare. Prasugrel și ticagrelor sunt preferate față de clopidogrel la pacienții cu SCA în absența contraindicațiilor. În pofida acestui fapt, clopidogrelul rămâne a fi cel mai utilizat. În acest articol au fost studiate evenimentele de sângerare apărute pe parcursul a 6-12 luni de terapie dublă antiplachetară (aspirină + inhibitorul P2Y₁₂ - clopidogrel) la pacienții care au fost supuși revascularizării miocardice prin PCI, factorii care au favorizat apariția acestora și utilizarea scorului de predicție.

Cuvinte cheie: intervenție coronariană percutană, dubla terapie antiplachetară, evenimente de sângerare.

Summary. Bleeding events occurring in patients administering double antiplatelet therapy (aspirin + P2Y₁₂ inhibitor – clopidogrel)

In patients with coronary artery disease, percutaneous coronary interventions (PCI) are the mainstay of treatment for those presenting with acute coronary syndrome (ACS); PCI has also been widely adopted in patients with chronic coronary syndromes. Adjuvant pharmacotherapy, especially antithrombotic therapy, is the key to reducing local thrombotic complications and systemic ischemic events among patients undergoing percutaneous coronary interventions, but is inevitably associated with the occurrence of bleeding events. Prasugrel and ticagrelor are preferred over clopidogrel in patients with ACS in the absence of contraindications. Despite this, clopidogrel remains the most widely used. In this article, the bleeding events that occurred during 6-12 months of dual antiplatelet therapy (aspirin + P2Y₁₂ inhibitor - clopidogrel) in patients who underwent myocardial revascularization by PCI, the factors that favored their occurrence and the use of the prediction score were studied.

Key words: percutaneous coronary intervention, dual antiplatelet therapy, bleeding events.

Резюме. Кровотечения у пациентов, получающих двойную антитромбоцитарную терапию (аспирин + ингибитор P2Y₁₂ – клопидогрел).

У пациентов с ишемической болезнью сердца чрескожные коронарные вмешательства (ЧКВ) являются краеугольным камнем лечения пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) и пациентов с хроническим коронарным синдромом. Адьювантная фармакотерапия, особенно антитромботическая терапия, является ключом к снижению местных тромботических осложнений и системных ишемических событий у пациентов, перенесших чрескожные коронарные вмешательства, но неизбежно связана с возникновением кровотечений. Прасугрел и тикагрелор предпочтительнее клопидогрела у пациентов с ОКС при отсутствии противопоказаний. Несмотря на это, клопидогрел остается наиболее широко используемым. В данной статье мы изучили кровотечения, возникающие в течение 6-12 мес двойной антитромбоцитарной терапии (аспирин + ингибитор P2Y₁₂ - клопидогрел) у пациентов, перенесших реvascularизацию миокарда методом ЧКВ, и прогностические факторы, благоприятствующие их возникновению.

Ключевые слова: чрескожное коронарное вмешательство, двойная антитромбоцитарная терапия, кровотечения.

Introducere

Boala coronariană ischemică (BCI) este un proces patologic caracterizat prin acumularea obstructivă sau non-obstructivă a plăcii aterosclerotice în arterele epicardice. Boala poate avea perioade lungi, stabile de evoluție dar de asemenea poate deveni instabilă în orice moment, prin ruptura sau erodarea plăcii producându-se un eveniment aterotrombotic acut. În orice caz, boala este cronică, progresivă, cu potențial sever, chiar și în perioadele clinice aparent silențioase. Natura dinamică al procesului BCI presupune prezentări clinice variate, care pot fi clasificate fie ca sindroame coronariene acute (SCA) sau sindroame coronariene cronice (SCC) [1], [2].

Revascularizarea miocardică joacă un rol central în managementul sindroamelor coronariene pe lângă tratamentul medicamentos. Obiectivele revascularizării sunt ameliorarea simptomelor la pacienții cu angină pectorală și/sau îmbunătățirea prognosticului [3].

Baza tratamentului medical al pacienților coronarieni după sindromul coronarian acut și/sau intervenția coronariană percutană, o reprezintă dubla terapie antiplachetară (DAPT) cu aspirină și un inhibitor oral al receptorilor P2Y₁₂ plachetari pentru adenosin 5'-difosfat (ADP) pentru a preveni evenimentele cardiovasculare adverse majore (MACE), cum ar fi decesul, tromboza de stent, infarctul miocardic (IM) și accidentul vascular cerebral [4].

Deși ghidurile de practică clinică recomandă utilizarea inhibitorilor P2Y₁₂ mai potenți (prasugrelul, ticagrelorul) față de clopidogrel pentru a reduce evenimentele ischemice după SCA [5], [6], clopidogrelul rămâne a fi cel mai utilizat și cel mai frecvent prescris inhibitor P2Y₁₂, datorită costului mai redus, modalității de utilizare și a eficacității mai bune în comparație cu aspirina în monoterapie demonstrată în 35 studii clinice randomizate, inclusiv 225 000 pacienți [5], [6], [7].

Este bine cunoscut că există un nivel ridicat de variabilitate interindividuală în ceea ce privește răspunsul antiplachetar la clopidogrel. De remarcă, există un subgrup de pacienți cu hiperrăspuns la clopidogrel, care pot prezenta un risc crescut de complicații hemoragice [8].

Până în prezent, au fost elaborate mai multe scoruri clinice și validate în populații mari de pacienți cu boală coronariană și recomandate de ghiduri pentru a evalua riscul de sângerare și a individualiza tipul și durata terapiei antitrombotice după PCI [9].

Instrumentele de evaluare a duratei DAPT include scorul PRECISE-DAPT (*Predicting Bleeding Complications in Patients Subgoing Stent Implantation and Subsequent Dual Antiplatelet Therapy*). Acesta

a fost dezvoltat pentru a prezice riscul de sângerare la pacienții tratați cu DAPT după PCI și include 5 parametri: vârsta, numărul leucocitelor, nivelul hemoglobinei, clearance-ul creatininei și antecedente de sângerare spontană. Un scor ridicat PRECISE-DAPT de ≥ 25 puncte înseamnă un risc ridicat de sângerare și un beneficiu potențial din durata scurtă a DAPT [10].

Tratamentul antiplachetar individualizat la pacienții cu SCA sau supuși PCI rămâne o provocare în practica clinică.

Se necesită identificarea pacienții cu risc crescut de sângerare, astfel clinicienii să obțină eficacitatea și siguranța individuală a pacienților cu DAPT.

Scopul cercetării

Studierea frecvențelor evenimentele de sângerare apărute pe parcursul a 6-12 luni de terapie dublă antiplachetară (aspirină + inhibitorul P2Y₁₂ - clopidogrel) la pacienții care au fost supuși revascularizării miocardice prin PCI cu implantare de stent farmacologic (DES), factorii care au favorizat apariția acestora și folosirea scorului PRECISE-DAPT de predicție a hemoragiilor.

Materiale și metode

În acest studiu au fost incluși 187 pacienți colecționați din SCM "Sfânta Treime" și IMSP Institutul de Cardiologie, în perioada anilor 2018 – 2021, cu diagnosticul de angină pectorală angină stabilă (AS) clasă funcțională (CF) II-IV, angină instabilă (AI), infarct miocardic acut cu sau fără supradenivelare de segment ST, demonstrat prin simptome clinice, modificări electrocardiografice (ECG) caracteristice, ecocardiografice (EcoCG) și prin efectuarea markerilor biochimici, conform ghidurilor europene și protocoalelor naționale și care au necesitat administrarea dublei terapii antiplachetare (aspirină 75-100 mg + clopidogrel 75 mg pe zi, administrată după o doză de încărcare de 600 mg clopidogrel și 300 mg aspirină după suportarea SCA sau după revascularizare miocardică prin PCI cu implantare de DES). Acest studiu a fost revizuit și aprobat de către Comitetul de Etică al Universității de Medicină și Farmacie „N. Testemțanu”.

Criterii de includere:

1. Pacienți care au necesitat administrarea terapiei antiplachetare (aspirină + inhibitor P2Y₁₂-clopidogrelul) pentru SCA cu/fără PCI cu implantare de DES sau după revascularizare miocardică prin PCI pentru SCC.
2. Consimțământ informat acordat.

Criterii de excludere:

1. Pacienții care administrează tratament cu anti-coagulate;
2. Antecedente de trombocitopenie semnificativă clinic sau persistentă;

3. Pacienți cu sângerare activă sau cu creșterea semnificativă a riscului de hemoragie, cum ar fi insuficiența hepatică severă, ulcerul peptic prezent, retinopatia diabetică proliferativă, antecedentele de sângerare sistemică severă, sângerarea gastrointestinală, macrohematuria, hemoragia intraoculară, accidentul hemoragic sau sângerarea intracraniană) sau coagulopatie;

4. Insuficiență renală care necesită dializă; clirensul creatininei $<15 \text{ mL/min/1,73 m}^2$;

5. Factorii medicali, geografici sau sociali care ar face imposibilă participarea la studiu, cum ar fi incapacitatea de a furniza consimțământul informat în scris și de a înțelege sensul complet al consimțământului informat sau refuzul pacientului de a participa la studiu;

Inițial, la **etapa I** a avut loc anchetarea pacientului, examenul clinic, colectarea datelor paraclinice, instrumentale, calcularea scorului PRECISE-DAPT. Scorul PRECISE-DAPT a fost calculat online <http://www.precisedaptscore.com> cu indicarea riscului minor de hemoragii (scorul PRECISE-DAPT <25 puncte) sau riscului major de hemoragii (scorul PRECISE-DAPT ≥ 25 puncte).

La etapa a II s-au apreciat evenimentele de sângerare la pacienții care administrează DAPT (aspirină + clopidogrel) pe o perioadă de 6-12 luni, cu prelucrarea statistică a datelor, obținerea rezultatelor și efectuarea concluziilor.

Prelucrarea statistică a materialului

A fost efectuată prelucrarea statistică computerizată a datelor obținute. Eșantionul de cercetare (baza de date) a fost prelucrat prin intermediul programelor MS EXCEL și SPSS-26 în conformitate cu legitățile statistice.

Rezultate

Majoritatea pacienților incluși în cercetare au fost bărbați – 147 de cazuri, ceea ce constituie 76,8% (95% IC: 72,3, 84,0), iar numărul femeilor a fost veridic ($p < 0.0001$) mai mic – 40 (21,4%, 95% IC: 16,0, 27,7). Vârsta medie a fost $61,3 \pm 9,5$ ani, fără predilecție pe genuri (*Tabelul 1*). Locuitorii mediului urban au predominat comparativ cu cei ai mediului rural ($p < 0.001$), constituind: 118 (63,1%, 95% IC: 56,0- 69,8) versus 69 (36,9%, 95% IC: 30,2, 44,0), respectiv.

Pentru a determina durata terapiei DAPT s-a calculat riscul de sângerare cu ajutorul scorului PRECISE-DAPT. Conform acestui scor s-a determinat că la 149 (79,7%) pacienți s-a estimat un scor minor, în 21 cazuri (11,3%) s-a estimat un risc moderat de apariție a evenimentelor de sângerare, iar în 17 (9,0%) – s-a obținut un scor major (≥ 25 puncte). Pacienții care au acumulat un scor PRECISE-DAPT ≥ 25 puncte au

administrat DAPT pe o perioadă de 6 luni de la PCI pentru SCA și 3 luni după PCI pentru SCC. Tratatamentul dublu antiplachetar pentru o perioadă de 12 luni post-PCI pentru SCA și 6 luni post-PCI pentru SCC s-a administrat la pacienții care au acumulat un scor PRECISE-DAPT < 25 p.

Evenimente hemoragice s-au detectat la 17 (9,09%) pacienți, printre acestea au fost detectate doar sângerări minore de tip: epistaxis frecvent și sângerări urologice.

După analiza multivariabilă, factorii asociați cu apariția evenimentelor clinice de sângerare după revascularizare miocardică prin intervenție coronariană percutană cu implantare de stent farmacologic și administrare de 12 luni a dublei terapii antiplachetare cu aspirină și clopidogrel au fost: vârsta, valorile hemoglobinei și un scor PRECISE-DAPT ≥ 25 puncte ($p < 0.001$). Printre factorii anamnestici și clinici, precum infarctul miocardic vechi, istoricul de accident vascular cerebral, istoricul de revascularizare miocardică prin PCI, bypassul aortocoronarian, hipertensiunea arterială, diabetul zaharat, SCA, angină pectorală stabilă, insuficiență cardiacă II-IV NYHA nu au fost asociate semnificativ cu apariția evenimentelor de sângerare (*Tabelul 2*).

Discuții

Incidența sângerărilor raportate în registrul ADAPT-DES a fost de 6,2% la momentul median de 300 de zile după externare [11].

Se estimează că aproape două treimi din episoadele de sângerare apar din tractul gastro-intestinal cu frecvența de 1,2-2,4% la pacienții supuși intervențiilor coronariene [12].

În studiul nostru evenimente hemoragice am detectat la 17 (9,09%) pacienți. Evenimente hemoragice s-au detectat la 17 (9,09%) pacienți, printre acestea au fost detectate doar sângerări minore de tip: epistaxis frecvent și sângerări urologice.

Watanabe H. a sugerat creșterea sângerării la pacienții cu risc ridicat (Scorul PRECISE-DAPT ≥ 25) și durată de 12 luni asociat cu punctul final cardiovascular secundar major la 1,96% cu DAPT la o lună și 2,51% cazuri cu DAPT la 12 luni. Punctul final secundar major de sângerare a avut loc la 0,41% cu DAPT la 1 lună și 1,54% cazuri cu DAPT la 12 luni [13].

Comparând rata de evenimente hemoragice detectate la 17 (9,09%) pe o perioadă de 6-12 luni de DAPT, pacienți din studiul nostru cu datele din studiul anterior publicat (DOGOT Marta; VATAMAN Eleonora; GRIB Andrei; CAPROȘ Natalia. "Provocări în terapia antiplachetară la pacienții coronarieni după angioplastie coronariană" în *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale* 2020, nr. 1(65),

Tabelul 1

Distribuția pacienților după gen și mediu de viață

| | | Număr de pacienți | % | 95,0% IC |
|-----------------|---------|-------------------|------|-----------|
| Genul | Bărbați | 147 | 78.6 | 72.3-84.0 |
| | Femei | 40 | 21.4 | 16.0-27.7 |
| Mediul de viață | Urban | 118 | 63.1 | 56.0-69.8 |
| | Rural | 69 | 36.9 | 30.2-44.0 |

Tabelul 2

Caracteristicile demografice, anamnestice și clinice ale pacienților care au administrat DAPT post-PCI

| | Apariția evenimentelor de sângerare pe perioada DAPT (n=17) | Fără evenimente de sângerare pe perioada DAPT (n=170) | P |
|---|---|---|------------------|
| <i>Vârsta medie</i> | 69.7 | 62.4 | <0.001 |
| <i>Infarct miocardic vechi</i> | 31.3% | 27.2% | 0>0.5 |
| <i>Acidentul vascular cerebral în antecedente</i> | 13.6% | 9.06% | 0>0.5 |
| <i>Diabet zaharat</i> | 43.3% | 39.4% | 0>0.5 |
| <i>HTA</i> | 84.1% | 82.5% | 0>0.5 |
| <i>PCI în antecedente</i> | 20.6% | 21.3% | 0>0.5 |
| <i>BCR moderat-severă</i> | 17.6% | 13.4% | 0>0.5 |
| <i>Bypass aortocoronarian în antecedente</i> | 13.2% | 11.6% | 0>0.5 |
| <i>Tabagism curent</i> | 13.5% | 17.2% | 0>0.5 |
| <i>IMC</i> | 34.6% | 32.8% | 0>0.5 |
| <i>Colesterol total</i> | 68.3% | 71.2% | 0>0.5 |
| <i>Anemie</i> | 16.1% | 8.2% | <0.001 |
| <i>FE VS</i> | | | |
| <i>SCA cu supradenivelare de ST</i> | 12.5% | 13.7% | 0>0.5 |
| <i>SCA fără supradenivelare de ST</i> | 32.7% | 28.3% | 0>0.5 |
| <i>Angină stabilă</i> | 13.4% | 15.6% | 0>0.5 |
| <i>Insuficiență cardiacă II-IV NYHA</i> | 78.7% | 74.2% | 0>0.5 |
| <i>Scor PRECISE-DAPT ≥25p</i> | 78.3% | 41.2% | <0.001 |

Notă: HTA –hipertensiunea arterială, IMC – indicele masei corporale, FE VS- fracția de eiecție a ventriculului stâng, SCA – sindrom coronarian acut, PRECISE-DAPT - scorul Predicting Bleeding Complications in Patients Subgoing Stent Implantation and Subsequent Dual Antiplatelet Therapy.

p.239-242 ISSN 1857-0011), unde s-au evaluat evenimentele hemoragice pe o perioadă de 6 luni DAPT la pacienții din același lot cu un rezultat de 7,14% cazuri de evenimente de sângerare, determinăm o tendință a creșterii a sângerărilor, ceea ce denotă creșterea riscului de sângerare cu prelungirea duratei de DAPT.

Factorii recunoscuți care contribuie la creșterea riscului de sângerare includ: vârsta înaintată >75 de ani, anemia, antecedentele anterioare de sângerare, insuficiența cardiacă, boala arterială periferică, hipertensiunea arterială, insuficiența renală anormală sau funcție hepatică și accident vascular cerebral anterior. Alți factori care contribuie includ: utilizarea cronică de steroizi, fumatul, abuzul de alcool, anemia și

malignitatea [14], o parte din ei au fost exprimați și la pacienții din studiul nostru.

Intensitatea și durata DAPT ar trebui ajustate pentru a reduce riscul de complicații ischemice, minimizând în același timp riscul de sângerare. Strategiile dezvoltate pentru a atenua riscul de sângerare includ scurtarea duratei DAPT, monoterapie cu inhibitor P2Y12 și de-escaladare. O abordare mai complexă, care include scoruri de predicție a riscului ischemic și de sângerare, caracteristicile procedurale și instrumentele pentru a ajuta la evaluarea răspunsului la medicamente, reprezintă cea mai importantă abordare pentru o selecție personalizată de agenți antitrombotici la pacienții care au fost supuși revascularizării prin PCI [15].

Concluzie

Durată de 12 luni a DAPT se poate asocia cu creșterea sângerării la pacienții cu risc ridicat (scor PRECISE-DAPT ≥ 25). Scorul de risc PRECISE-DAPT este un instrument important, ce servește la identificarea pacienților cu risc crescut de sângerare pentru o terapie adaptată în practica clinică de rutină. Factorii care au contribuit la creșterea riscului de sângerare au inclus: vârsta, prezența anemiei, scorul PRECISE-DAPT ≥ 25 puncte. Pacienții din cercetarea noastră, fiind tratați cu clopidogrel în cadrul dublei terapii antiagregante, au prezentat doar hemoragii minore, cele majore nu au fost determinate în nici unul din cazuri. Însă nu trebuie de uitat faptul că un număr considerabil de pacienți producând efecte inhibitoare plachetare inadecvate când sunt tratați cu clopidogrel, prezintă un risc crescut de evenimente trombotice post-PCI. Astfel este necesară o strategie de tratament personalizată pentru a obține cel mai bun echilibru între riscul de sângerare și cel ischemic.

Bibliografie

1. Knuuti J. et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *European Heart Journal*, 2020;41,407477;
2. Knuuti J. 2019 Ghidul SEC pentru diagnosticul și managementul sindromelor coronariene cronice. *Romanian Journal of Cardiology*, 2020;30(3);
3. Neumann F-J., Sousa-Uva M., Ahlsson A. et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *European Heart Journal*, 2019;40, 87–165;
4. Collet J-Ph. et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *European Heart Journal*, 2021;42, 12891367. doi:10.1093/eurheartj/ehaa575;
5. Yusuf S. et al; Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial Investigators. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation (CURE). *N Engl J Med*, 2001 Aug 16;345(7):494-502. doi: 10.1056/NEJMoa010746;
6. Mehta SR. et al. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. *Lancet* 2001;358: 527-33;
7. Chen ZM. et al. Addition of clopidogrel to aspirin in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. *Lancet*, 2005 Nov 5;366(9497):1607-21;
8. Scott SA. et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guidelines for Cytochrome P450-2C19 (CYP2C19) Genotype and Clopidogrel Therapy. *Clin Pharmacol Ther.*, 2011;90:328–32;
9. Pelliccia F. et al. Risk Scores of Bleeding Complications in Patients on Dual Antiplatelet Therapy: How to Optimize Identification of Patients at Risk of Bleeding after Percutaneous Coronary Intervention. *J. Clin. Med.*, 2022; 11:3574. <https://doi.org/10.3390/jcm11133574>
10. Costa F. et al. PRECISE-DAPT Study Investigators. 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(10073):1025-1034. doi: 10.1016/S0140-6736(17)30397-5. PMID: 28290994;
11. Genereux P. et al. Incidence, predictors and impact of post-discharge bleeding after percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol*, 2015;66:1036–1045;
12. Yeh RW. et al., DAPT Study Investigators. Development and validation of a prediction rule for benefit and harm of dual anti-platelet therapy beyond 1 year after percutaneous coronary intervention. *JAMA*, 2016;315:1735–1749;
13. Watanabe H. et al. STOPDAPT-2 Investigators. Effect of 1-Month Dual Antiplatelet Therapy Followed by Clopidogrel vs 12-Month Dual Antiplatelet Therapy on Cardiovascular and Bleeding Events in Patients Receiving PCI: The STOPDAPT-2 Randomized Clinical Trial. *JAMA*, 2019 Jun 25;321(24):2414-2427. doi: 10.1001/jama.2019.8145. PMID: 31237644; PMCID: PMC6593641;
14. Mehran R. et al. Cessation of dual anti-platelet treatment and cardiac events after percutaneous coronary intervention (PARIS): 2 year results from a prospective observational study. *Lancet*, 2013;382:1714–1722;
15. Angiolillo D. et al. Antiplatelet therapy after percutaneous coronary intervention. *EuroIntervention*, 2022; 17:e 1371-e1396. DOI: 10.4244/EIJ-D-21-00904.