

Kontroverze – aspirin po PCI?

Aspirin po PCI: proč podávat

Jan F. Vojáček

I. interní kardiologická klinika LF UK a FN Hradec Králové

„Aspirin-free strategy“ je označení, ukazující snahu o změnu dosud platného paradigmatu v léčbě nemocných s akutními, ale i s chronickými formami ischemické srdeční choroby. Správně položená otázka však zní, zda již nastala doba, kdy ticagrelor může ve většině indikací nahradit kyselinu acetylsalicylovou (ASA). Z ostatních léků, které by ASA mohly nahradit (clopidogrel, rivaroxaban, apixaban, u akutních koronárních syndromů i prasugrel) se zatím žádný tomuto cíli nepřibližuje a hlavně chybí jednoznačně akceptovatelné důkazy pro tuto možnost, i když proběhly některé studie, jak uvedeno níže.

V posledních letech se rychle objevilo několik studií, naznačujících – v žádném případě však ne jednoznačně dokazujících – že ticagrelor by mohl v některých specifických situacích mít méně krvácivých komplikací než ASA (studie TWILIGHT, GLOBAL-LEADERS), o stejné účinnosti však budeme moci mluvit až bude prokázán shodný výskyt ischemických komplikací u dostatečného počtu prospektivně randomizované zařazených nemocných (statistická matematika ukazuje, že řádově jsou potřeba desetitisíce zařazených nemocných pro potvrzení non-inferiority při současném nízkém výskytu ischemických komplikací, chyba typu II, chybné potvrzení non-inferiority pro nízký počet léčených).

Léčba nemocných s ischemickou srdeční chorobou prodělává dynamický vývoj, nemocní s chronickými formami onemocnění mají při optimální léčbě velmi dobrou prognózu s velmi nízkým výskytem jak ischemických, tak krvácivých příhod, rovněž u nemocných s akutním koronárním syndromem došlo v posledních desetiletích k výraznému snížení mortality (pro úplnost je nutno uvést, že problémem s vysokou mortalitou tak zůstává přednemocniční fáze akutních koronárních syndromů a komplikace – jako je kardiogenní šok).

ASA jako dlouhodobě používaný významný protideštičkový lék má za sebou dlouhou historii s řadou tvrdých dat a její význam spočívá především v sekundární prevenci trombotických aterosklerotických komplikací: v léčbě akutního koronárního syndromu, v chronické léčbě po infarktu myokardu a v zabránění trombu u nemocných po koronárních intervencích a u nemocných po aortokoronárních bypasech (1). ASA je významně účinná i u NSTEMI.

V roce 2018 bylo ukončeno několik studií a v roce 2019 publikovány metaanalýzy hodnotící postavení ASA v primární prevenci a v rámci dvojité a trojitě antitrombotické léčby.

Pokud jde o primárně preventivní podávání ASA, tři velké, nezávislé a vysoce kvalitní studie a jejich sekvenční analýza a metaanalýza 11 studií s 157 248 osobami celkem očekávaně potvrdila předchozí názory, že příznivý efekt ASA v primární prevenci ischemických příhod je významně převažován výskytem velkých a mozkových krvácení (2, 3, 4, 5).

Naproti tomu otázka „aspirin-free“ dvojité či trojitě antitrombotické léčby zůstává zatím zcela nevyřešená, závěry z většiny níže diskutovaných studií končí sdělením, že výsledky vyžadují další potvrzení (rozuměj nezávislou prospektivní randomizovanou studii s dostatečným počtem nemocných).

Ticagrelor je lék, který přímo a reverzibilně inhibuje P2Y₁₂ receptor v místech, která se liší od ADP vazebního místa. Tato non-thienopyridinová sloučenina je aktivní po perorálním užití, bez nutnosti metabolické aktivace. Po požití podstupuje enzymatickou degradaci, přičemž alespoň jeden metabolit je přibližně stejně aktivní jako původní sloučenina. Maximální plazmatické koncentrace a maximální inhibice destiček je dosaženo za 1 až 3 hodiny po požití a plazmatický poločas je 6 až 12 hodin. U nemocných

s akutním koronárním syndromem ticagrelor laboratorně prokazuje významně větší inhibici destiček než standardní podávání clopidogrelu. U nemocných s polymorfismy CYP2C19 a ABCB1 (kterých může být v některých podskupinách až 30 %) je clopidogrel neúčinný, ale po podání ticagreloru jsou destičky účinně blokovány. Teoreticky je třeba brát v úvahu zcela odlišnou farmakodynamiku zkoumaných léků: zatímco ASA i v dnes používané nízké dávce a clopidogrel u nemocných s laboratorně prokazatelnou účinností trvale blokují destičky po celou dobu jejich života, je účinek ticagreloru na destičky reverzibilní, tj. závislý na aktuální koncentraci podané látky v plazmě.

V poslední době tři randomizované studie (PIONEER AF-PCI, RE-DUAL PCI a AUGUSTUS) ukázaly, že duální antitrombotická léčba (DAT) zahrnující i přímá orální antikoagulantia (DOAC) a P2Y₁₂ inhibitory bez ASA byly spojeny s významně nižším výskytem krvácení než trojitá antitrombotická terapie (TAT) s antagonistou vitamínu K u nemocných s fibrilací síní a intervenčně léčeným akutním koronárním syndromem. Recentně publikovaná metaanalýza těchto studií však ukázala statisticky nesignifikantní trend vyššího rizika infarktu myokardu (OR 1,211, 0,955–1,535; P=0,115) a signifikantně vyšší výskyt trombózy stentu (OR 1,672, 1,022–2,733, P=0,041) s DAT oproti TAT (6).

Studie AUGUSTUS (7) hodnotila bezpečnost apixabanu oproti antagonistům vitamínu K (VKA) a ASA oproti placebo u pacientů s fibrilací síní a akutním koronárním syndromem nebo perkutánní koronární intervencí, byla to otevřená 2×2 faktorová studie u 4 614 pacientů. Všichni pacienti také dostávali P2Y₁₂ inhibitor po dobu 6 měsíců a ASA v den perkutánní koronární intervence. Primárním end-pointem během 6 měsíců bylo velké nebo klinicky relevantní

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

prof. MUDr. Jan Vojáček, DrSc., FESC, FACC, vojacjan@fnhk.cz

I. interní kardiologická klinika LF UK a FN, Sokolská 581, 500 05 Hradec Králové

Cit. zkr: Interv Akut Kardiol 2020; 19(3): 184–186

Článek přijat redakcí: 14. 8. 2020

krvácení podle definice International Society on Thrombosis and Haemostasis. Sekundární end-pointy zahrnovaly závažné krvácení, úmrtí, rehospitalizace a ischemické příhody (tj. infarkt myokardu, mozkovou cévní příhodu, trombózu stentu, naléhavou revaskularizaci). Pro primární end-point velkého nebo klinicky relevantního krvácení byl očekávaně apixaban lepší oproti VKA (HR: 0,69; 95 % CI: 0,58 až 0,81; $p < 0,0001$) a také placebo oproti ASA (HR: 1,90; 95 % CI: 1,60 až 2,25; $p < 0,0001$). Výsledky dále ukazují významné snížení hospitalizací po dobu 6 měsíců u apixabanu ve srovnání s VKA ($p < 0,002$). Nebyl rozdíl v hospitalizacích u ASA ve srovnání s placebem ($p = 0,12$). Během 6 měsíců byla mortalita 3,3 % bez průkazu rozdílů v jednotlivých skupinách. Souhrn úmrtí a ischemických příhod byl 6,35 % po dobu 6 měsíců, opět bez rozdílů v jednotlivých porovnávaných skupinách.

Další studie GLOBAL-LEADERS (8, 9) byla post hoc studie hodnotící význam experimentální strategie (1 měsíc DAPT následovaná 23 měsíci monoterapie ticagrelomem) versus referenční režim (12 měsíců DAPT následovaná 12 měsíci monoterapie aspirinem) u nemocných s PCI více tepen. Tato studie neprokázala rozdíly v krvácení Bleeding Academic Research Consortium (BARC) typu 3 nebo 5, nemocní s PCI více tepen měli vyšší riziko krvácivých a ischemických příhod než nemocní s PCI jedné tepny a autoři prokazují interakci mezi PCI více tepen a experimentální strategií.

Do studie bylo randomizováno 15 968 účastníků, 7980 do experimentální skupiny a 7988 do kontrolní skupiny. Po dvou letech zemřelo nebo mělo nefatální centrálně posuzovaný nový Q infarkt myokardu 304 (3,81 %) účastníků experimentální skupiny ve srovnání s 349 (4,37 %) v kontrolní skupině (poměr četnosti 0,87 (95 % CI 0,75–1,01); $p = 0,073$). Nebyly prokázány rozdíly v léčebných účincích primárního cílového parametru u předem specifikované podskupiny akutních koronárních syndromů a stabilní ischemické choroby srdeční ($p = 0,93$). Krvácení stupně 3 nebo 5 se vyskytlo u 163 účastníků experimentální skupiny a 169 v kontrolní skupině

(2,04 % vs. 2,12 %; poměr četnosti 0,97 (95 % CI 0,78–1,20); $p = 0,77$).

Interpretace autorů: ticagrelor v kombinaci s aspirinem po dobu 1 měsíce následovaný samotným ticagrelomem po dobu 23 měsíců nebyl superiorní 12 měsícům standardní duální antiagregační léčby následované 12 měsíci aspirinu samotného v prevenci mortality ze všech příčin nebo nového Q infarktu myokardu 2 roky po perkutánní koronární intervenci.

Podobné výsledky přinesla podstudie GLOBAL-LEADERS s bifurkačními stenózami (10).

Randomizovaná studie TWILIGHT byla designovaná k posouzení rizika krvácení a hodnocení ischemických příhod – MACE bylo pouze sekundárním cílem (11).

Dále uvádím dvě studie hodnotící clopidogrel v monoterapii po PCI místo ASA.

Zatímco data pro prasugrel nebo ticagrelor vycházela spíše ze studií nemocných s akutním koronárním syndromem, u nemocných s chronickým onemocněním je stále lékem volby pro duální antiagregaci po PCI spíše clopidogrel. Tento lék hodnotily studie SMART-CHOICE z 33 korejských pracovišť (12) a japonská STOPDAPT-2 studie (13).

SMART-CHOICE studie byla randomizovaná zkoušejícími iniciovaná, multicentrická, otevřená, noninferitní a zahrnovala 2 993 pacientů podstupujících PCI s DES mezi 18. 3. 2014 a 19. 7. 2018. Podíl pacientů užívajících aspirin po dobu vyšší než 3 měsíce ve skupině s monoterapií inhibitorem P2Y₁₂ byl 14,4 % po 6 měsících a 8,9 % po 12 měsících. Clopidogrel byl použit jako inhibitor P2Y₁₂ u 1 149 pacientů (76,9 %) ve skupině s monoterapií a 1 163 (77,6 %) ve skupině DAPT. Silné inhibitory P2Y₁₂ prasugrel nebo ticagrelor, byly použity u 346 pacientů (23,1 %) ve skupině s monoterapií a u 335 (22,4 %) ve skupině s DAPT. Nebyly žádné významné rozdíly v úmrtí ze všech příčin (21 (1,4 %) oproti 18 (1,2 %); poměr rizik (HR), 1,18; 95 % CI, 0,63–2,21; $P = 0,61$), infarktu myokardu (11 (0,8 %) vs. 17 (1,2 %); HR, 0,66; 95 % CI, 0,31–1,40; $P = 0,28$) nebo mozkové cévní příhodě (11 (0,8 %) vs. 5 (0,3 %); HR, 2,23; 95 % CI, 0,78–6,43; $P = 0,14$)

mezi oběma skupinami. Výskyt krvácení byl významně nižší ve skupině s monoterapií inhibitory P2Y₁₂ než ve skupině s DAPT (2,0 % vs. 3,4 %; HR, 0,58; 95 % CI, 0,36–0,92; $P = 0,02$). Velkým problémem studie byl ale fakt, že z 1 495 nemocných randomizovaných k monoterapii P2Y₁₂ jich jen 1 185 dostávalo skutečně monoterapii dle randomizace, ale více než 20 % nesplnilo podmínky monoterapie, z toho 244 bralo navíc i ASA.

Otázkou pro studii STOPDAPT-2 bylo, zda u pacientů podstupujících perkutánní koronární intervenci, je jeden měsíc duální antiagregační terapie (DAPT) s následující clopidogrelou monoterapií neinferiorní oproti 12 měsícům DAPT s aspirinem a clopidogrelem z hlediska nežádoucích kardiovaskulárních a krvácivých příhod?

V této randomizované klinické studii, která zahrnovala 3 045 pacientů, jednoletý kumulativní výskyt složeného koncového bodu sestávajícího z kardiovaskulární smrti, infarktu myokardu, ischemické nebo hemoragické cévní mozkové příhody, definitivní trombózy stentu a závažného krvácení byl 2,4 % ve skupině s DAPT jeden měsíc a 3,7 % ve skupině s 12měsíčním DAPT, což je rozdíl, který byl marginální pro potvrzení non-inferiority.

Uvedené publikace můžeme brát jako ukazatel určitého trendu, avšak metaanalýza z databází (ne srovnáním dat jednotlivých zařazených osob), krátkodobé nerandomizované studie stejně jako krátkodobá studie bez MACE, jakožto primárního cíle zatím neopravňují k definitivním závěrům a sami autoři je považují jen jako podnět k rozsáhlým multicentrálním dlouhodobým randomizovaným studiím, jak zdůrazňují i Jean-Philippe Collet, Gilles Montalescot a Michel Zeitouni ve svém editoriale *Aspirin-Free Strategies After PCI Still Not Out of the Twilight* (14).

Nakonec je zcela nezbytné zdůraznit individuální přístup k jednotlivým nemocným na základě podrobné znalosti rizik ischemických (především výsledek revaskularizace) a krvácivých příhod a posouzení laboratorní účinnosti léčby.

Podpořeno projektem Progres Q 40/03.

LITERATURA

1. Fuster V, Sweeny JM. Aspirin: a historical and contemporary therapeutic overview. *Circulation* 2011 Feb 22; 123(7): 768–78. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.963843.
2. Mahmoud AN, Gad MM, Elgendy AY, Elgendy IY, Bavry AA. Efficacy and safety of aspirin for primary prevention of cardi-

- vascular events: a meta-analysis and trial sequential analysis of randomized controlled trials. *Eur Heart J* 2019; 40: 607–617.
3. Group ASC, Bowman L, Mafham M, et al. Effects of aspirin for primary prevention in persons with diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2018; 379: 1529–1539.

4. McNeil JJ, Wolfe R, Woods RL, et al., for ASPREE Investigator Group. Effect of aspirin on cardiovascular events and bleeding in the healthy elderly. *N Engl J Med* 2018; 379: 1509–1518.
5. Gaziano JM, Brotons C, Coppolecchia R, et al., for ARRIVE Executive Committee. Use of aspirin to reduce risk of initial

vascular events in patients at moderate risk of cardiovascular disease (ARRIVE): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2018; 392: 1036–1046.

6. Potpara TS, Mujovic N, Proietti M, et al. Revisiting the effects of omitting aspirin in combined antithrombotic therapies for atrial fibrillation and acute coronary syndromes or percutaneous coronary interventions: meta-analysis of pooled data from the PIONEER AF-PCI, RE-DUAL PCI, and AUGUSTUS trials. *Europace*. 2019 Oct 11. pii: euz259. doi: 10.1093/europace/euz259. [Epub ahead of print].

7. Windecker S, Lopes RD, Massaro T, et al. On behalf of the AUGUSTUS Investigators. Antithrombotic Therapy in Patients With Atrial Fibrillation and Acute Coronary Syndrome Treated Medically or With Percutaneous Coronary Intervention or Undergoing Elective Percutaneous Coronary Intervention Insights From the AUGUSTUS Trial. *Circulation* 140, 2019; 23: 1921–1932.

8. Vranckx P, Valgimigli M, Juni P, et al. For GLOBAL LEADERS Investigators. Ticagrelor plus aspirin for 1 month, followed by ticagrelor monotherapy for 23 months vs aspirin plus clopidogrel or ticagrelor 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.

9. Takahashi K, Serruys PW, Chichareon P, et al. Efficacy and Safety of Ticagrelor Monotherapy in Patients Undergoing Multivessel PCI. *JACC* 7 2019; 4(16): 2015–2027.

10. Piccolo R, Esposito G. Ticagrelor monotherapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention for bifurcation lesions. *Catheter Cardiovasc Interv* 2020; 96: 112–113.

11. Mehran R, Baber U, Sharma SK, et al. For TWILIGHT investigators. Ticagrelor with or without Aspirin in High-Risk Patients after PCI. *N Engl J Med* 2019; 381: 2032–2042. doi:

10.1056/NEJMoa1908419.

12. Hahn J-Y, Song YB, Oh J-H, et al. For SMART-CHOICE Investigators. Effect of P2Y₁₂ Inhibitor Monotherapy vs Dual Antiplatelet Therapy on Cardiovascular Events in Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention: The SMART-CHOICE Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2019; 321(24): 2428–2437. doi: 10.1001/jama.2019.8146.

13. Watanabe H, Domei T, Morimoto T, et al. For the 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; 321(24): 2414–2427. Published online 2019 Jun 25. doi: 10.1001/jama.2019.8145.

14. Collet JP, Montalescot G, Zeitouni M. Aspirin-Free Strategies After PCI Still Not Out of the Twilight *JACC* 74, 2019; 16: 2028–2031.