

# Brak związku pomiędzy zastosowaniem podwójnej terapii płytkowej a wystąpieniem zakrzepicy w stencie pomiędzy 1 a 12 miesiącem od wszczęcia stentu uwalniającego zotarolimus

Sigmund Silber<sup>1\*</sup>, Ajay J. Kirtane<sup>2</sup>, Jorge A. Belardi<sup>3</sup>, Minglei Liu<sup>4</sup>,  
Sandeep Brar<sup>4</sup>, Martin Rothman<sup>4</sup> i Stephan Windecker<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Centrum Kardiologiczne Isar, Am Isarkanal 36, D-81379 Monachium, Niemcy; <sup>2</sup>Centrum Medyczne Uniwersytetu Columbia/Nowojorski Szpital Prezbiteriański, Nowy Jork, NY, USA; <sup>3</sup>Instytut Kardiologiczny Buenos Aires, Buenos Aires, Argentyna; <sup>4</sup>Medtronic, Inc., Santa Rosa, CA, USA; i <sup>5</sup>Fundacja Szpitala Klinicznego, Berno, Szwajcaria

Otrzymane 15 lutego 2013; zweryfikowane 18 grudnia 2013; zaaprobowane 13 stycznia 2014

<b>Cel</b>	Nie jest znany optymalny czas trwania podwójnej terapii przeciwplateletowej (DAPT – ang. dual antiplatelet therapy) po zastosowaniu nowej generacji stentów uwalniających lek.
<b>Metoda i wyniki</b>	Związek pomiędzy przerwaniem DAPT i częstością występowania zakrzepicy w stencie (ST – ang. stent thrombosis) jak również śmierci sercowej / zawału mięśnia sercowego w obrębie zmiany docelowej (CD/TVMI ang. cardiac death/target-vessel myocardial infarction) u pacjentów leczonych przy użyciu stentu Resolute uwalniającego zotarolimus (R-ZES – ang. Resolute zotarolimus-eluting stent) został przeanalizowany u 4896 uczestników zbiorczego programu klinicznego RESOLUTE. Pacjenci otrzymywali kwas acetylosalicylowy (ASA) oraz tienopirydynę podawane codziennie przez 6-12 miesięcy. Przerwanie DAPT zostało zdefiniowane jako jakiegokolwiek przerwa w przyjmowaniu ASA i/lub tienopirydyny trwająca co najmniej 1 dzień; długa przerwa to 14 dni. Przeanalizowano trzy grupy pacjentów: bez przerwy w przyjmowaniu leków, z przerwą w ciągu pierwszego miesiąca oraz z przerwą pomiędzy 1-12 miesiącem. Liczba pacjentów, u których wystąpiła przerwa w przyjmowaniu leków w ramach DAPT wynosiła 1069 (21,83%) pacjentów, natomiast 3827 pacjentów nie miało przerwy w DAPT. W grupie 166 pacjentów, u których przerwa nastąpiła w ciągu pierwszego miesiąca wystąpiło 6 przypadków pewnej/prawdopodobnej ST (3,61%; wszystkie przypadki były związane z długą przerwą DAPT), a wśród 903 pacjentów, u których przerwa nastąpiła pomiędzy 1-12 miesiącem (60% przerw pomiędzy 6 a 12 miesiącem), doszło do jednego zdarzenia ST (0,11%; 2-dniowa przerwa w DAPT). Wśród pacjentów bez przerw w DAPT doszło do 32 przypadków ST (0,84%). Częstość występowania CD/TVMI wyniosła 6,84% w grupie pacjentów z przerwą w DAPT w ciągu 1 miesiąca, 1,41% w grupie pacjentów z przerwą w terapii pomiędzy 1-12 miesiącem oraz 4,08% w grupie pacjentów stosujących DAPT w sposób ciągły.
<b>Wnioski</b>	W zbiorczej populacji pacjentów leczonych przy użyciu R-ZES, przerwa w DAPT w ciągu 1 miesiąca wiąże się z wysokim ryzykiem wystąpienia zdarzeń niepożądanych. Przerwy w stosowaniu podwójnej terapii przeciwplateletowej pomiędzy 1 a 12 miesiącem były związane z niską częstością występowania ST oraz niekorzystnych zdarzeń sercowych. Potrzebne są randomizowane badania kliniczne aby ustalić, czy wczesne krótkotrwałe lub permanentne przerwy DAPT są naprawdę bezpieczne.
<b>Numer identyfikacyjny rejestru ClinicalTrials.gov</b>	NCT00617084; NCT00726453; NCT00752128; NCT00927940.
<b>Słowa kluczowe</b>	Stent Resolute uwalniający zotarolimus * Dualna terapia przeciwplateletowa * Zakrzepica w stencie

## Wstęp

Wprowadzenie stentów uwalniających lek (DES – ang. drug-eluting stent) w leczeniu choroby wieńcowej serca wiąże się ze znacznym ograniczeniem konieczności wykonania zabiegu rewaskularyzacji po przezskórnej interwencji wieńcowej. Jednakże, początkowy entuzjazm

\*Adres do korespondencji Tel: +49 897421510, Faks: +49 8974215131, Email: sigmund@silber.com

Opublikowane w imieniu Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego. Wszelkie prawa zastrzeżone. (c) Autor 2014. Pozwolenia na wykorzystanie materiałów pod adresem email: journals.permissions@oup.com

związany z pierwszą generacją DES został przytłumiony doniesieniami o zwiększonym ryzyku wystąpienia późnej (30 dni do 1 roku) i bardzo późnej (powyżej 1 roku) zakrzepicy w stencie (ST) po zastosowaniu tych urządzeń.<sup>1-6</sup>

Te wątpliwości, oparte na retrospektywnych danych obserwacyjnych ze stosowania pierwszej generacji stentów uwalniających sirolimus i paklitaksel,<sup>2,4</sup> doprowadziły do wydania multidyscyplinarnych wytycznych dotyczących wydłużonego okresu stosowania podwójnej terapii przeciwplatekowej (DAPT) w Europie (6-12 miesięcy) i w USA przez co najmniej 12 miesięcy po zabiegu przeszłokrońnej interwencji wieńcowej z wszczepieniem DES.<sup>7-13</sup> Te wskazania wynikają z historycznej obserwacji, że zastosowanie DAPT z tienopirydyną i kwasem acetylosalicylowym (ASA) może skutecznie zredukować liczbę przypadków ST.<sup>14-16</sup> Ponadto, w kilku badaniach obserwacyjnych, wczesne przerwanie stosowania tienopirydyny, kłopidogrelu, zostało zidentyfikowane jako silny predyktor wystąpienia ST.<sup>17-19</sup> Jednakże, obecne wytyczne dotyczące praktyki klinicznej są ograniczone przez brak zrandomizowanych kontrolowanych danych porównujących skuteczność i bezpieczeństwo stosowania DAPT przez 6 i 12 miesięcy. Niedawno opublikowano wyniki trzech randomizowanych badań dotyczących czasu trwania DAPT jednak porównywały okresy 6 miesięcy wobec 1 lub 2 lat DAPT.<sup>20,21</sup> lub 1 rok wobec 2 lat DAPT.<sup>22</sup> Żadne z nich nie wykazało przewagi dłuższego okresu stosowania DAPT. Dane dotyczące ryzyka i korzyści ze stosowania DAPT z nową generacją DES w dłuższym okresie czasu wskazują na przewagę profilu bezpieczeństwa i niższą ogólną częstość występowania ST w porównaniu z pierwszą generacją DES.<sup>23-25</sup> Faktycznie, w świetle aktualnych danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania nowej generacji platform DES, niektórzy wyrażają wątpliwość czy ryzyko wystąpienia ST ciągle stanowi istotne ograniczenie dla stosowania DES.<sup>26</sup>

Mając na uwadze niedostatek danych z randomizowanych badań klinicznych definiujących optymalny czas trwania DAPT z nową generacją DES oraz znaczenie minimalizowania ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych po zabiegu przeszłokrońnej rewaskularyzacji z wszczepieniem DES, dokonaliśmy szczegółowej analizy wstecznej aby ocenić wpływ przerwania DAPT na występowanie ST po wszczepieniu stentu Resolute™ uwalniającego zotarolimus (R-ZES, Medtronic, Inc., Santa Rosa, CA, USA). Ponieważ ST występuje rzadko ale jest związana z poważnymi konsekwencjami klinicznymi,<sup>27</sup> analiza obejmuje także ocenę zgonu sercowego i zawału mięśnia sercowego w zmianie docelowej (CD/TVMI) u pacjentów z przerwami w DAPT lub bez, jak również dodatkowe szczegóły związane z przerwaniem DAPT i występowaniem ST.

## Metody

Dane kliniczne zostały zebrane z czterech prospektywnych wieloośrodkowych klinicznych badań stosowania R-ZES; RESOLUTE-All Comers (R-AC, n = 1140), RESOLUTE-International (R-INT, n = 2349), RESOLUTE-Japan (R-J, n = 100), oraz RESOLUTE-US (R-US, n = 1402). Badanie RESOLUTE First-in-Man (R-FIM) nie zostało uwzględnione ponieważ nie zebrano w nim potrzebnych do analizy danych na temat stosowania DAPT. W ramach całego globalnego programu klinicznego RESOLUTE zastosowano jednolitą metodologię aby umożliwić zbieranie danych z wielu badań i dokonywanie bardziej miarodajnej oceny rzeczywistego ryzyka wystąpienia zdarzeń związanych z bezpieczeństwem klinicznym. Dokładnie, te badania kliniczne były przeprowadzane przy użyciu podobnych procedur zbierania danych, identycznych procesów oceny wyników oraz jednolitych definicji punktów końcowych.<sup>28-31</sup> Co istotne, badania R-AC i R-INT obejmowały dużą liczbę pacjentów ze złożoną charakterystyką stanu klinicznego lub zmian chorobowych. Wszystkie badania były w 100% monitorowane, z wyjątkiem R-INT, które było monitorowane w 25% w ciągu pierwszego roku, a Komisje Zdarzeń Klinicznych działały w sposób zharmonizowany w obrębie wszystkich badań, aby zapewnić jednolitość oceny wyników oraz porównywalność danych z różnych badań. Wszystkie badania były przeprowadzane zgodnie z *Deklaracją helsińską*, uzyskały akceptację komisji etycznych dla każdego ośrodka, a od wszystkich pacjentów uzyskano świadomą zgodę na udział w badaniu. We wszystkich badaniach rekomendowano ciągłe stosowanie ASA oraz podawanie tienopirydyny (kłopidogrelu 75 mg dziennie lub tiklopidyny 250 mg dwa razy dziennie) przez minimum 6 miesięcy, a optymalnie przez 12 miesięcy. W celu przeprowadzenia tej analizy, pacjenci musieli posiadać kluczowe dane dotyczące DAPT obejmujące daty rozpoczęcia i zakończenia terapii tienopirydyną lub ASA. Dodatkowo, 34 pacjentów, którzy rozpoczęli stosowanie DAPT po upływie ponad jednego dnia po wszczepieniu implantu zostało wykluczonych z analizy (w tym jeden pacjent, u którego ST wystąpiła przed rozpoczęciem DAPT) (*Rycina 1*).

Przerwanie DAPT zostało zdefiniowane jako albo krótkotrwałe przerwanie przyjmowania ASA i/lub tienopirydyny (przerwa > 1 dzień) albo całkowita dyskontynuacja. W oparciu o doniesienia, według których farmakodynamiczne skutki działania tienopirydyny na agregację płytek krwi utrzymują się nawet przez 14 dni od przerwania stosowania DAPT,<sup>32</sup> analizie poddano także pacjentów u których przerwa w stosowaniu DAPT trwała dłużej niż 14 dni. Powody przerwania DAPT zostały skategoryzowane, na podstawie kart obserwacji klinicznej, jako kliniczne, proceduralne oraz wynikające z niestosowania się pacjentów do zaleceń. Czas pierwszej przerwy został wykorzystany do sklasyfikowania pacjentów na różne grupy; pacjenci, u których ST wystąpiła podczas stosowania DAPT zostali zakwalifikowani do grupy nieprzerwanej terapii nawet jeżeli doszło do przerwy w stosowaniu DAPT po wystąpieniu ST.

Przypadki zakrzepicy w stencie zostały skategoryzowane zgodnie z definicjami Akademickiego Konsorcjum Badawczego (ARC – ang. Academic Research Consortium).<sup>33</sup> Wpływ przerwy w DAPT w ciągu pierwszego roku po wszczepieniu stentu na wystąpienie pewnej i prawdopodobnej ST w 1 roku był analizowany poprzez podzielenie pacjentów na podstawie czasu, w którym nastąpiła przerwa: pacjenci z nieprzerwaną DAPT, pacjenci z przerwą w DAPT w ciągu pierwszego miesiąca (30 dni) oraz pacjenci z przerwą w DAPT pomiędzy 1 a 12 miesiącem (*Rycina 1*). Wszyscy pacjenci, u których przerwa w stosowaniu DAPT nastąpiła w ciągu 12 miesięcy od wykonania procedury PCI byli obserwowani przez pełny rok od momentu przerwy w DAPT, aby w pełni ocenić ryzyko wystąpienia ST. Populacja wykorzystana w analizie przerw w DAPT została także użyta przy ocenie częstości występowania CD/TVMI w oparciu o ten sam status przerwy w DAPT. Przypadki krwawienia, które były dostępne dla podgrupy pacjentów uczestniczących w badaniu R-INT były analizowane w podobny sposób w oparciu o ten sam status przerw w DAPT.

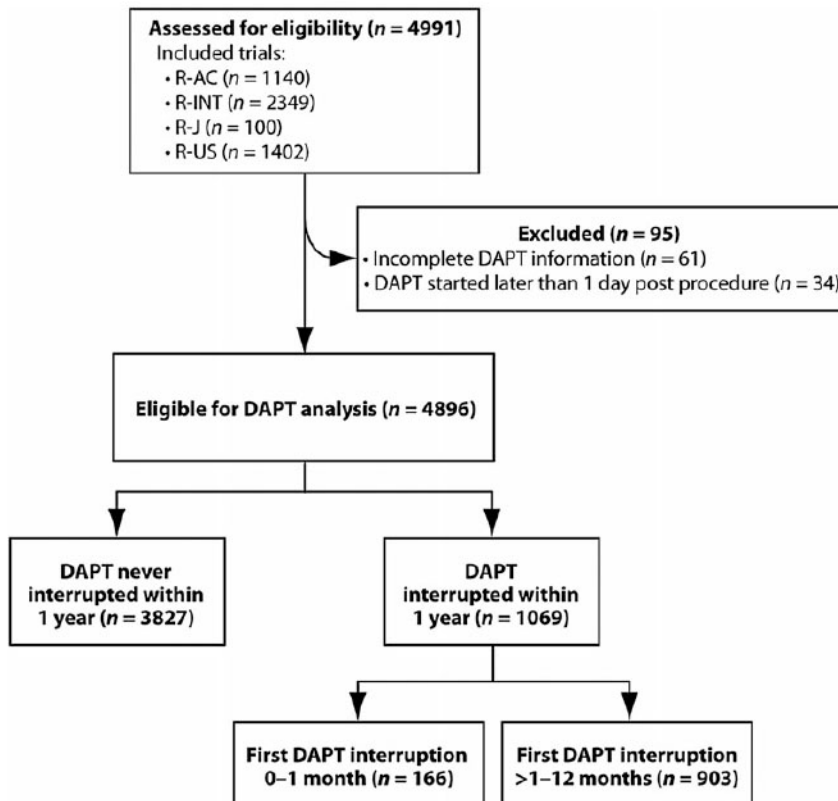
## Metody statystyczne

Trzy analizowane grupy zostały zdefiniowane w oparciu o czas wystąpienia przerwy w DAPT (bez przerwy, przerwa w pierwszym miesiącu i przerwa pomiędzy 1 a 12 miesiącem od wszczepienia stentu) i zostały określone przed rozpoczęciem analizy wstecznej. Podano opisową statystykę dla wyjściowej charakterystyki pacjentów. Zmienne kategoryzujące zostały podane w formie ilościowej i procentowej i zostały ocenione przy użyciu testu zgodności Chi-kwadrat (Pearsona). Zmienne ciągłe zostały przedstawione w postaci średnich ± SD (odchylenie standardowe) i zostały porównane przy pomocy jednokierunkowej analizy zmienności. Metoda Kaplana-Meiera została wykorzystana do obliczenia skumulowanej częstości występowania zdarzeń ST, natomiast test log-rank został użyty do porównania różnic pomiędzy grupami. P-wartość dla hipotezy dwustronnej wynosząca  $P < 0.05$  została uznana za potwierdzającą istotność statystyczną. Analiza danych została przeprowadzona niezależnie przez Harvardzki Instytut Badań Klinicznych (Harvard Clinical Research Institute, Boston, MA, USA).

## Wyniki

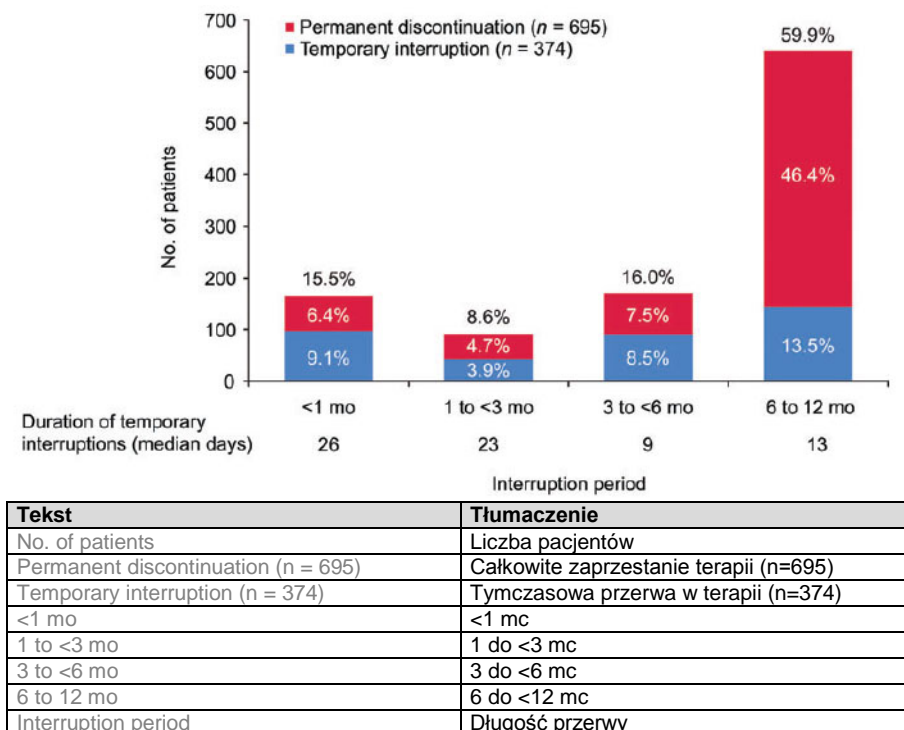
Liczba pacjentów, u których wystąpiła przerwa w przyjmowaniu leków w ramach DAPT wynosiła 1069 (21,8%) pacjentów, natomiast 3827 pacjentów nie miało przerwy w DAPT. Wśród pacjentów, u których wystąpiła przerwa w stosowaniu DAPT, u 166 (15,5%) nastąpiła ona w ciągu pierwszego miesiąca, u kolejnych 92 (8,6%) pomiędzy 1 a 3 miesiącem, a u 171 (16,0%) pomiędzy 3 a 6 miesiącem (*Rycina 2*). Wśród pacjentów z uzasadnioną przyczyną przerwy w DAPT, tymczasowa przerwa miała zwykle miejsce przed zabiegiem medycznym/stomatologicznym/chirurgicznym (42,2%) lub z powodu innych wskazań klinicznych (12,8%), podczas gdy całkowite zaprzestanie DAPT najczęściej następowało po wzięciu wszystkich leków przepisanych przez lekarza w ramach kuracji (46,0%) (*Rycina 3*). Zakrzepica w stencie wystąpiła w podobnej proporcji bez względu na przyczynę przerwania DAPT.

Wyjściowa charakterystyka pacjentów i zmian chorobowych wszystkich 4896 pacjentów uwzględnionych w analizie została przedstawiona w *Tabeli 1*. Częstość występowania cukrzycy (~30%) oraz ostrych zespołów wieńcowych (łącznie ~40%) była podobna we wszystkich trzech grupach; jednakże, pacjenci, którzy przerwali DAPT w pierwszym miesiącu byli starsi i cechowali się niższą frakcją wyrzutową lewej komory serca. Ponadto, ci pacjenci mieli więcej zmian klasy B2/C i mniejszą średnicę naczyń referencyjnych, ale krótszą długość zmian.



Tekst	Tłumaczenie
Assessed for eligibility (n= 4991)	Ocenieni pod kątem kwalifikacji do analizy (n= 4991)
Included trials:	Włączone badania:
Excluded (n = 95)	Wyłączeni (n = 95)
Incomplete DAPT information (n = 61)	Niekompletna informacja na temat DAPT (n = 61)
DAPT started later than 1 day post procedure (n = 34)	DAPT rozpoczęta później niż 1 dzień po procedurze wszczepienia (n = 34)
Eligible for DAPT analysis (n = 4896)	Zakwalifikowani do analizy DAPT (n = 4896)
DAPT never interrupted within 1 year (n = 3827)	DAPT nieprzerwana w ciągu 1 roku (n = 3827)
DAPT interrupted within 1 year (n = 1069)	DAPT przzerwana w ciągu 1 roku (n = 1069)
First DAPT interruption 0-1 month (n = 166)	Pierwsza przerwa w DAPT w ciągu 0-1 miesiąca (n=166)
First DAPT interruption >1-12 months (n = 903)	Pierwsza przerwa w DAPT w ciągu >1-12 miesiąca (n=903)

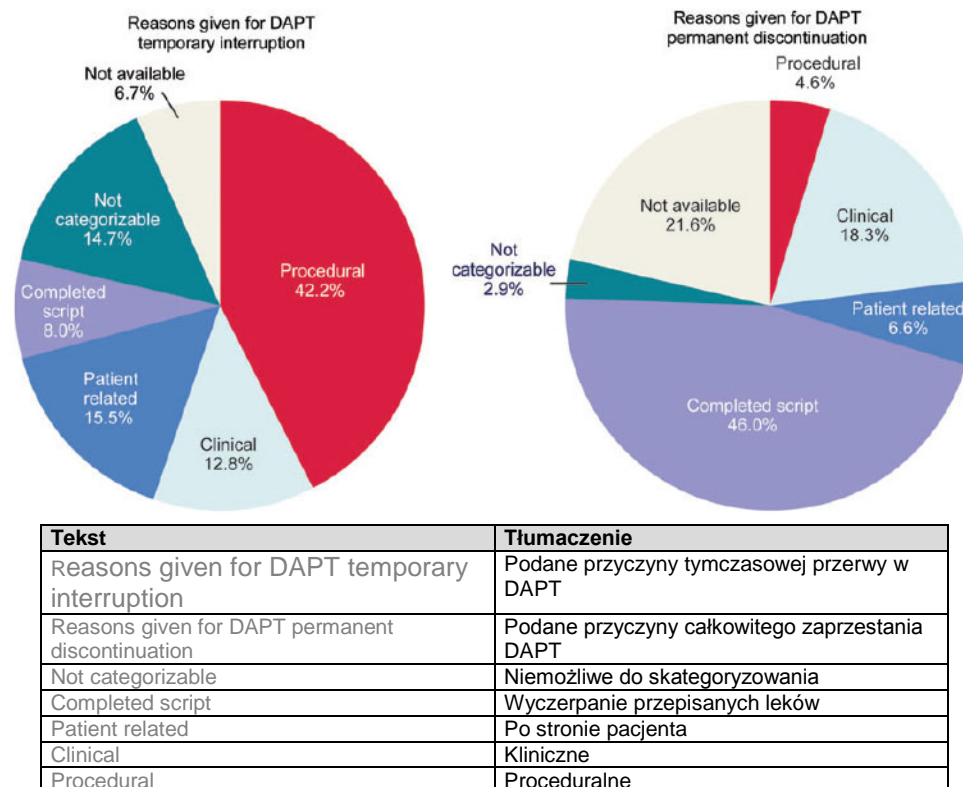
**Rycina 1** Stan pacjenta w oparciu o status przerwy w podwójnej terapii przeciwplatekowej. DAPT, dualna terapia przeciwplatekowa; R-AC, RESOLUTE-All comers; R-INT, RESOLUTE-International; R-J, RESOLUTE-Japan; R-US, RESOLUTE-US.



**Rycina 2** Rozkład pacjentów w oparciu o czas pierwszej przerwy w podwójnej terapii przeciwplatekowej.

### Czas wystąpienia zakrzepicy w stencie

Łącznie 39 przypadków ST wystąpiło w ciągu pierwszego roku od wszczęcia R-ZES. Łącznie 32 (82.1%) przypadki ST wystąpiły w trakcie stosowania DAPT, a 7 (17.9%) przypadków ST wystąpiło kiedy pacjenci nie stosowali DAPT w momencie jej wystąpienia (Rycina 4). Wśród 29 przypadków ST, które wystąpiły wcześniej (w ciągu 30 dni), 25 miało miejsce w trakcie stosowania DAPT, a 4 w czasie przerwy w przyjmowaniu DAPT. Wśród 10 przypadków późnej ST, 7 wystąpiło w trakcie DAPT, a 3, kiedy pacjenci nie przyjmowali DAPT.



**Rycina 3** Podane przyczyny przerwania podwójnej terapii przeciwplatekowej.

**Tabela 1** Wyjściowa demografia i charakterystyka zmian chorobowych

Charakterystyka w momencie rozpoczęcia badania	Bez przerw n = 3827 pacjentów	Przerwa w pierwszym miesiącu, n=166 pacjentów	Przerwa w >1-12 miesiącu, n=903 pacjentów	Wartość P
Wiek (lata)	63,4±10.8 (3827)	66,6±12.0 (166)	65,5±11.3 (903)	<0.001

Palenie tytoniu	59,1% (2261/3827)	53,0% (88/166)	58,4% (527/903)	0,289
Przebyty zabieg przeszłokrojowej rewaskularyzacji wieńcowej	30,7% (1176/3827)	27,1% (45/166)	33,1% (299/903)	0,204
Cukrzyca	29,6% (1134/3827)	32,5% (54/166)	31,8% (287/903)	0,354
Insulinozależna	8,5% (327/3827)	10,8% (18/166)	10,2% (92/903)	0,201
Przebyty zawał serca	25,6% (974/3800)	22,7% (37/163)	27,1% (242/893)	0,435
Frakcja wyrzutowa lewej komory serca <30%	1,8% (48/2630)	5,7% (6/105)	2,1% (14/671)	0,020
Klasa zmiany B2/C	65,9% (3271/4960)	72,7% (152/209)	68,5% (791/1154)	0,040
ACS	42,4% (1621/3827)	42,2% (70/166)	40,0% (361/903)	0,427
STEMI	8,5% (327/3827)	8,4% (14/166)	6,9% (62/903)	0,255
NSTEMI	7,8% (297/3827)	7,8% (13/166)	8,3% (75/903)	0,861
Niestabilna dusznica bolesna	26,1% (997/3827)	25,9% (43/166)	24,8% (224/846)	0,744
RVD przed procedurą (mm)	2,79±0.51 (4767)	2,70±0.56 (198)	2,76±0.53 (1092)	0,010
Długość zmiany chorobowej (mm)	15,93±9.66 (4744)	14,77±8.33 (198)	15,09±8.95 (1091)	0,010
Liczba stentów na pacjenta	1,56±0.94 (3827)	1,53±1.10 (166)	1,52±0.90 (903)	0,615
Całkowita długość zmiany na pacjenta (mm)	29,38±19.56 (3826)	27,84±22.49 (166)	27,83±18.84 (903)	0,071
Średnica stentu (mm)	2,95±0.45 (6367)	2,93±0.46 (271)	2,94±0.45 (1467)	0,476

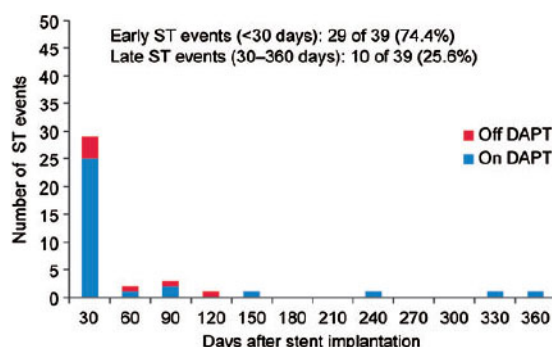
Dane są przedstawione w postaci średnich ± SD lub % (n/N).

### Przerwanie podwójnej terapii przeciwplatekowej

Wśród 3827 pacjentów bez przerw w DAPT wystąpiły 32 przypadki ST (0,84%). Wśród pacjentów z przerwą w DAPT, 166 pacjentów z przerwą w DAPT w ciągu pierwszego miesiąca i w tej grupie wystąpiło 6 przypadków ST (3,61%). Wśród 903 pacjentów z przerwą w DAPT pomiędzy 1 a 12 miesiącem, wystąpił 1 przypadek ST (0,11%). Szacunkowa ocena częstości występowania przypadków ST wykonana metodą Kaplana-Meiera wykazała istotną różnicę pomiędzy pacjentami z przerwą w DAPT w ciągu pierwszego miesiąca a pacjentami z przerwą pomiędzy 1 a 12 miesiącem (log-rank  $P < 0,001$ ; Rycina 5). W dodatku do oceny przypadków ST w ciągu 12 miesięcy, kiedy przeanalizowano dane dla 1069 pacjentów obserwowanych przez pełny rok po przerwie w stosowaniu DAPT, nie odnotowano innych przypadków ST niż 7 opisanych powyżej.

### Przerwanie podwójnej terapii przeciwplatekowej na ponad 14 dni

Wśród 874 pacjentów z przerwą w stosowaniu DAPT trwającą powyżej 14 dni, 122 takie przypadki odnotowano w ciągu pierwszego miesiąca. Wszystkie z sześciu przypadków ST, które wystąpiły w ciągu pierwszego miesiąca miały miejsce u tych pacjentów, u których przerwa w DAPT była długa. Wśród 752 pacjentów z przerwą w DAPT trwającą dłużej niż 14 dni pomiędzy 1 a 12 miesiącem nie odnotowano żadnych przypadków ST.



Tekst	Tłumaczenie
Early ST events (<30 days): 29 of 39 (74.4%)	Przypadki wczesnej ST (<30 dni): 29 z 39 (74,4%)
Late ST events (30-360 days): 10 of 39 (25.6%)	Przypadki późnej ST (30-360 dni) 10 z 39 (25,6%)
Off DAPT	Poza DAPT
On DAPT	Podczas DAPT
Number of ST events	Liczba przypadków ST
Days after stent implantation	Dni po wszczepieniu stentu

**Rycina 4** Czas wystąpienia zakrzepicy w stencie bez względu na czas przerwy w podwójnej terapii przeciwplatekowej. DAPT, dualna terapia przeciwplatekowa; ST, zakrzepica w stencie.

### Przerwanie przyjmowania tienopirydyny

U pacjentów, u których doszło do przerwy w stosowaniu DAPT, przerwanie przyjmowania samej tienopirydyny miało miejsce u 662 pacjentów (61,9%); w tej grupie wystąpiły łącznie trzy przypadki ST. Wśród pacjentów przerywających jedynie przyjmowanie tienopirydyny, 67 pacjentów zrobiło to w ciągu 1 miesiąca (przy dwóch przypadkach ST (3,0%)), a 595 pacjentów pomiędzy 1 a 12 miesiącem (przy jednym przypadku ST (0,2%)).

### Przerwanie przyjmowania kwasu acetylosalicylowego

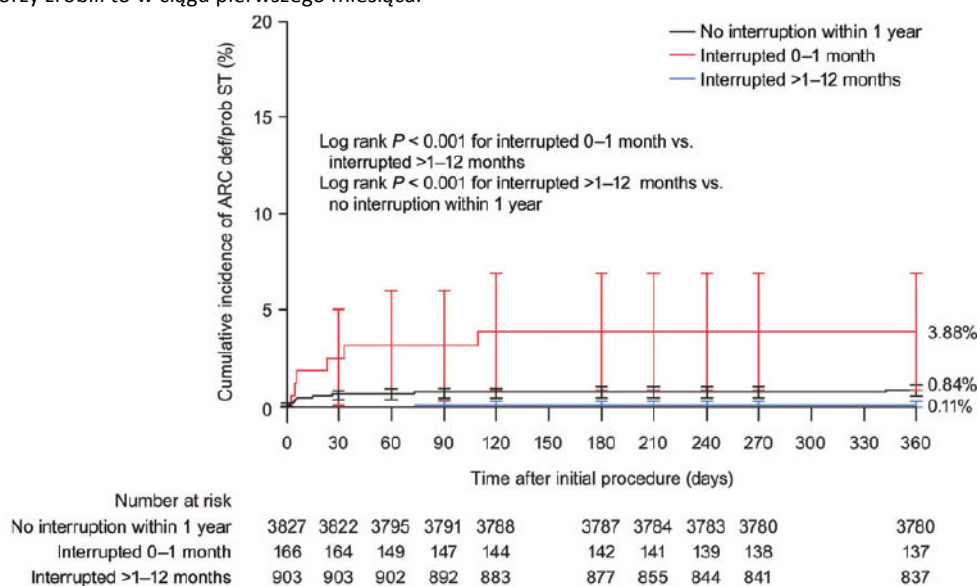
U pacjentów, u których doszło do przerwy w stosowaniu DAPT, przerwanie przyjmowania samego ASA miało miejsce u 196 pacjentów (18,3%); w tej grupie wystąpiły łącznie cztery przypadki ST. Wśród pacjentów przerywających jedynie przyjmowanie ASA, 78 pacjentów zrobiło to w ciągu 1 miesiąca (przy czterech przypadkach ST (5,1%)), a 118 pacjentów pomiędzy 1 a 12 miesiącem (bez przypadków ST).

## Przerwanie jednoczesne

U pacjentów, u których doszło do przerwy w stosowaniu DAPT, przerwanie przyjmowania zarówno tienopirydyny jak i ASA miało miejsce u 211 pacjentów (19,7%). Wśród tych pacjentów, 21 przerwało DAPT w ciągu pierwszego miesiąca, a 190 pacjentów pomiędzy 1 a 12 miesiącem. Co istotne, w tej grupie nie było przypadków ST.

## Całkowite zaprzestanie podwójnej terapii przeciwplatekowej

U pacjentów, u których doszło do przerwy w stosowaniu DAPT, 695 pacjentów (65,0%) całkowicie zaprzestało stosowania DAPT; wśród nich 69 zrobiło to w ciągu pierwszego miesiąca. Wszystkie cztery przypadki ST wśród pacjentów, którzy całkowicie zaprzestali stosowania DAPT, wystąpiły u tych, którzy zrobili to w ciągu pierwszego miesiąca.



Tekst	Tłumaczenie
Cumulative incidence of ARC def/prob ST (%)	Łączna częstość występowania pewnej/prawdopodobnej ST (%) według definicji ARC
No interruption within 1 year	Brak przerwy w ciągu 1 roku
Interrupted 0-1 month	Przerwana pomiędzy 0 a 1 miesiącem
Interrupted >1-12 months	Przerwana pomiędzy >1 a 12 miesiącem
Log rank P < 0.001 for interrupted 0-1 month vs. interrupted >1-12 months	Log rank P < 0,001 dla przerwy w 0-1 miesiącu wobec przerwy w >1-12 miesiącu
Log rank P < 0.001 for interrupted >1-12 months vs no interruption within 1 year	Log rank P < 0,001 dla przerwy w 1-12 miesiącu wobec braku przerwy w ciągu 1 roku
Time after initial procedure (days)	Czas od początkowej procedury (dni)
Number at risk	Liczba zagrożonych
No interruption within 1 year	Brak przerwy w ciągu 1 roku
Interrupted 0-1 month	Przerwana pomiędzy 0 a 1 miesiącem
Interrupted >1-12 months	Przerwana pomiędzy >1 a 12 miesiącem

**Rycina 5** łączna częstość występowania pewnej lub prawdopodobnej zakrzepicy w stencie w ciągu 1 roku od wszczęcia stentu w odniesieniu do statusu przerwy podwójnej terapii przeciwplatekowej. ST, zakrzepica w stencie

**Tabela 2** Szczegółowe dane na temat przypadków zakrzepicy w stencie u pacjentów, u których nastąpiła przerwa w podwójnej terapii przeciwplatekowej w ciągu pierwszego roku od wykonania procedury PCI

Populacja	Czas przerwy	Długość przerwy	Przerwany lek	Czas zdarzenia ST (długość przerwy przed wystąpieniem ST)	Klasyfikacja zdarzeń ST według ARC
Przerwa w DAPT w ciągu 0-1 miesiąca					
1	Dzień 1	Stałe <sup>a</sup>	ASA	Dzień 108 (108)	Prawdopodobna
2	Dzień 1	Stałe <sup>b</sup>	ASA	Dzień 2 (2)	Prawdopodobna
3	Dzień 3	33 dni	ASA	Dzień 22 (20)	Pewna
4	Dzień 2	Stałe <sup>b</sup>	Klopidogrel	Dzień 4 (3)	Prawdopodobna
5	Dzień 2	Stałe	ASA	Dzień 5 (4)	Prawdopodobna
6	Dzień 2	30 dni	Klopidogrel	Dzień 32 (31)	Pewna
Przerwa w DAPT w ciągu 1-12 miesiąca					
7	Dzień 69	2	Klopidogrel	Dzień 71 (3)	Pewna

<sup>a</sup>Pacjent na stałe nie stosował DAPT przez 108 dni przed zdarzeniem ST lub śmiercią.

<sup>b</sup>Pacjent zmarł po zdarzeniu ST w ciągu 2–3 dni od przerwy DAPT.



## Szczegóły zdarzeń zakrzepicy w stencie u pacjentów, u których wystąpiła przerwa w stosowaniu podwójnej terapii przeciwplatekowej

Spośród siedmiu zdarzeń ST, które wystąpiły u pacjentów, u których wystąpiła przerwa w DAPT w ciągu 1 roku od zaistnienia przerwy, były trzy pewne i cztery prawdopodobne przypadki ST (Tabela 2). Dwa pewne przypadki ST i cztery prawdopodobne przypadki ST wystąpiły u pacjentów. U których przerwa w DAPT miała miejsce w ciągu pierwszego miesiąca. Mediana liczby dni do przerwy po zabiegu PCI dla wszystkich sześciu pacjentów wyniosła 2 dni.

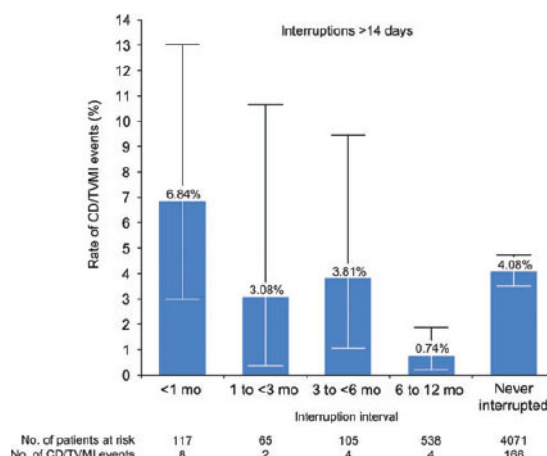
W przypadku pojedynczego zdarzenia pewnego ST według kryteriów ARC, który wystąpił w grupie 1 do 12 miesięcy, pacjent miał w wywiadzie przebieg ST przed zabiegiem PCI oraz dwa całkowicie zamknięte naczynia w pobliżu wcześniej wszczepionych stentów, które były leczone procedurą PCI uwzględnioną w analizie (Tabela 2). Mediana liczby dni do przerwy dla wszystkich pacjentów wyniosła 211 dni.

## Zgon sercowy/zawał mięśnia sercowego w zmianie docelowej w odniesieniu do przerwy w podwójnej terapii przeciwplatekowej trwające ponad 14 dni

Ogółem było 4071 pacjentów, którzy nigdy nie przerywali DAPT na >14 dni lub stosowali DAPT w momencie wystąpienia CD lub TVMI. Wśród pacjentów, którzy nigdy nie przerywali DAPT na dłużej niż 14 dni, częstość występowania CD/TVMI wyniosła 4,08% (166/4071). Częstość występowania CD/TVMI wyniosła 6,84% u pacjentów z przerwą w stosowaniu DAPT dłuższą niż 14 dni w ciągu pierwszego miesiąca; niższy współczynnik występowania CD/TVMI występował u pacjentów u których przerwa dłuższa niż 14 dni miała miejsce pomiędzy 1–3, 3–6 i 6–12 miesiącem (Rycina 6).

### Przypadki krwawienia

Spośród 2309 pacjentów z badania R-INT dla których zebrano dane dotyczące przypadków krwawienia, 1896 pacjentów nie miało przerwy w stosowaniu DAPT przed zdarzeniem krwawienia; wśród tych pacjentów wystąpiły 34 przypadki krwawienia (1,79%). Żaden pacjent z przerwą w DAPT w ciągu pierwszego miesiąca (n = 56) nie miał zdarzenia krwawienia, natomiast dwa przypadki krwawienia wystąpiły wśród 357 pacjentów (0,56%) z przerwą w stosowaniu DAPT pomiędzy 1 a 12 miesiącem.



Tekst	Tłumaczenie
Interruptions >14 days	Przerwy >14 dni
Rate of CD/TVMI events (%)	Częstość zdarzeń CD/TVMI (%)
<1 mo	<1 mc
1 to <3 mo	1 do <3 mc
3 to <6 mo	3 do <6 mc
6 to 12 mo	6 do <12 mc
Never interrupted	Bez zdarzeń klinicznych
No. of patients at risk	Liczba zagrożonych pacjentów
No. of CD/TVMI events	Liczba zdarzeń CD/TVMI

**Rycina 6** Rozkład pacjentów, u których wystąpił zgon sercowy lub zawał mięśnia sercowego w naczyniu docelowym na przerwę w stosowaniu podwójnej terapii przeciwplatekowej trwającą ponad 14 dni. Ta średnia wartość dla grupy, w której przerwa nastąpiła pomiędzy 1 a 12 miesiącem wyniosła 1,41%.

## Dyskusja

U pacjentów ze stabilną chorobą wieńcową, aktualne wytyczne dotyczące DES zalecają minimum 6 miesięcy w przypadku wytycznych europejskich<sup>7,8</sup> i 12 miesięcy w przypadku wytycznych amerykańskich.<sup>9</sup> Niedawno zweryfikowane wytyczne Fundacji Amerykańskiego Kolegium Kardiologicznego/Amerykańskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ang. American College of Cardiology Foundation/American Heart Association) dotyczące profilaktyki zwiększonego ryzyka wystąpienia zawału mięśnia sercowego u pacjentów z zakrzepicą w stencie zalecają 12-miesięczny czas trwania DAPT oraz absolutnie minimalny okres 6 miesięcy podwójnej terapii przeciwplatekowej po wszczępieniu DES u tych pacjentów wysokiego ryzyka.<sup>10</sup> U pacjentów z ostrymi zespołami wieńcowymi obie wytyczne zalecają stosowanie DAPT przez 12 miesięcy, bez względu na typ stentu.<sup>7-9,11-13</sup> Jednakże, przedłużone stosowanie DAPT wiąże się z wyższą częstością krwawienia,<sup>34</sup> a optymalny czas trwania DAPT przy stosowaniu nowej generacji DES nie jest znany. W tej analizie > 4800 pacjentów leczonych przy użyciu R-ZES, odkryliśmy, że większość zdarzeń ST występowało w ciągu 30 dni od wykonania procedury, bez względu na status DAPT. Ponadto, przerwy w stosowaniu DAPT po upływie 30 dni były związane z niskim ryzykiem wystąpienia ST i brakiem zwiększonego ryzyka CD/TVMI.

Dane dotyczące stosowania innych platform stentów nowszej generacji także wskazują, że największe ryzyko wystąpienia ST występuje w ciągu pierwszych 30 dni i że nie ma różnic ryzyka wystąpienia ST pomiędzy pacjentami będącymi w trakcie DAPT oraz nie stosujących DAPT w momencie wystąpienia zdarzenia po upływie 30 dni.<sup>35</sup> Te dane sugerują, że inne elementy, takie jak czynniki proceduralne, technika implantacji oraz czynniki związane z pacjentem także wpływające na ryzyko wystąpienia ST podczas pierwszych 30 dni po zabiegu.<sup>36–39</sup> Wiadomo, że ~4-7% pacjentów poddawanych procedurze PCI i wszczepieniu stentu będzie potrzebować operacji niekardiologicznej w każdym roku po przeprowadzeniu zabiegu i dlatego często nieuniknione jest przerwanie DAPT przed upływem zalecanych 6-12 miesięcy.<sup>40</sup> W przypadku pacjentów uwzględnionych w tej analizie, którzy przerwali DAPT, niemal wszystkie zdarzenia ST (sześć na siedem) wystąpiły u pacjentów, którzy przerwali DAPT pomiędzy 0 a 1 miesiącem i tylko u jednego pacjenta, który przerwał DAPT po 1 i przed 12 miesiącem.

Chociaż liczby są niskie, przerwanie DAPT po 1 miesiącu wydaje się nie łączyć ze sobą zwiększonego ryzyka wystąpienia ST w porównaniu z brakiem przerw w DAPT. Jednakże, przerwanie DAPT podczas pierwszego miesiąca było związane z wyższym ryzykiem ST. Wartość log-rank *P* dla różnicy w częstości występowania ST pomiędzy pacjentami, którzy przerwali terapię pomiędzy 1 a 12 miesiącem a tymi, którzy przerwali DAPT w ciągu pierwszego miesiąca wynosi <0,0001, co wskazywałoby, że pacjenci przerywający DAPT pomiędzy 1 a 12 miesiącem cechują się niższym ryzykiem występowania ST, niż przerywający terapię w ciągu 30 dni od wszczepienia R-ZES. Te dane nie odnoszą się do pacjentów, którzy mogą być bardziej narażeni na wystąpienie ST bez względu na typ stentu, ale sugerują, że przerwanie DAPT po 1 miesiącu może nie wiązać się ze zwiększonym ryzykiem ST, CD, lub MI dla wielu pacjentów ze stentem Resolute. Chociaż badania obserwacyjne pierwszej generacji DES konsekwentnie pokazywały istnienie korelacji pomiędzy wczesnym zaprzestaniem stosowania DAPT i wyższą częstością występowania ST, to nie jest jasne, czy to samo dotyczy nowej generacji DES, takich jak R-ZES, co potwierdza nasza obserwacja, że częstość występowania ST u pacjentów przerywających DAPT po upływie 1 miesiąca jest dosyć niska.

Należy także wziąć pod uwagę długość przerwy. Tienopiryny, tyklopidyna i kłopidogrel to pro-leki metabolizowane w wątrobie do aktywnych metabolitów, które są niekompetytywnymi antagonistami płytkowego receptora dwufosforanu adenozy, P2Y<sub>12</sub>. Hamowanie agregacji płytek przez te leki następuje po 24-48 godzinach od podania, a maksymalny efekt terapeutyczny osiągany jest po 3-5 dniach. Badania pokazały, że powrót do normalnego działania płytek następuje nawet po 14 dniach od zakończenia DAPT,<sup>32</sup> co potwierdza adekwatność i istotność oceniania statusu ST u pacjentów, którzy przerywają terapię na dłużej niż 14 dni mając na uwadze fakt, że wpływ DAPT na płytki może być ciągle aktywny przy przerwach krótszych niż wspomniany okres. Zgodnie z tymi danymi, obecnie prowadzone badanie DAPT z udziałem 20000 pacjentów wykorzystuje długość trwania DAPT powyżej 14 dni do zdefiniowania zgodności. W tej analizie, nie wystąpiły zdarzenia ST u pacjentów z przerwą w DAPT trwającą dłużej niż 14 dni w grupie, w której przerwa nastąpiła pomiędzy 1 a 12 miesiącem. Wszystkie sześć zdarzeń ST u pacjentów z przerwą w DAPT trwającą dłużej niż 14 dni wystąpiły w grupie, w której przerwa nastąpiła w ciągu 1 miesiąca.

Kiedy zbadaliśmy przyczyny przerwania DAPT, stwierdziliśmy brak różnic w częstości występowania ST w zależności od przyczyny przerwania terapii chociaż mała liczba zdarzeń nie pozwala na wyciąganie ostatecznych wniosków. Jednak, niedawno opublikowane wyniki badania obserwacyjnego ponad 5000 pacjentów analizującego zaprzestanie stosowania DAPT i występowanie zdarzeń sercowych po zabiegu PCI wskazują na znacznie wyższe ryzyko poważnych niekorzystnych zdarzeń sercowych w przypadku samowolnego przerwania przyjmowania leków przez pacjenta w porównaniu z zakończeniem terapii zaleconym przez lekarza.<sup>42</sup>

Długotrwałe stosowanie leków przeciwplatek to znany czynnik ryzyka występowania zdarzeń krwawienia i istnieją dane wskazujące, że dla niektórych pacjentów przedłużenie stosowania DAPT powyżej 3 miesięcy nie przynosi dodatkowych korzyści w ograniczaniu ryzyka wystąpienia ST, natomiast zwiększa zagrożenie związane z poważnym krwawieniem.<sup>43</sup> Nawet łagodne do umiarkowanych zdarzenia krwawienia wiążą się ze słabszymi rokowaniami długoterminowymi w porównaniu z pacjentami bez zdarzeń krwawienia.<sup>44</sup> Te wyniki (1,79% przypadków krwawienia bez przerywania DAPT i 0,56% przypadków krwawienia przy przerywaniu DAPT) są zgodne z obserwacjami, według których przy stosowaniu DAPT istnieje większe ryzyko krwawienia.

W dodatku do braku korzyści dla bezpieczeństwa związanych z długotrwałym stosowaniem DAPT, pojawia się coraz więcej doniesień wskazujących na porównywalne bezpieczeństwo w odniesieniu do ST i zgonu sercowego przy krótszym okresie stosowania DAPT niż w obecnie obowiązujących wytycznych. Analiza licznych publikacji pokazuje, że największe ryzyko wystąpienia ST i zgonu sercowego obserwuje się kiedy przerwa w DAPT ma miejsce w ciągu pierwszych 30 dni po wszczepieniu stentu.<sup>17,45–48</sup> Te dane podkreślają potrzebę przeprowadzenia randomizowanych kontrolowanych badań mających na celu dokonanie oceny ryzyka wobec korzyści ze stosowania bardzo krótkiego (1 miesiąc) w porównaniu z dłuższym czasem trwania DAPT po wszczepieniu DES.

## Zgon sercowy/zawał serca w naczyniu docelowym

Kliniczne konsekwencje ST mogą być niebezpieczne, a najpoważniejszymi z nich są zgon i zawał serca. Zbiorcza analiza wieloośrodkowych badań stentów wieńcowych, a także istniejące rejestry pokazują, że ST jest rzadkim ale zwykle katastrofalnym zdarzeniem, często prowadzącym do zawału serca lub śmierci. We wcześniejszym badaniu randomizowanym, stosowanie DAPT przez okres dłuższy niż 12 miesięcy, u pacjentów z DES nie było istotnie bardziej skuteczne w zmniejszaniu częstości występowania zawału serca lub śmierci z przyczyn sercowych niż monoterapia aspiryną.<sup>22</sup> Chociaż nie wszystkie zgony sercowe i zawały serca są związane z ST, przeanalizowaliśmy częstość występowania CD/TVMI u pacjentów z i bez przerwy w stosowaniu DAPT dłuższej niż 14 dni, aby dostarczyć bardziej inkluzywnej oceny ST. Wyniki potwierdzają wniosek, że przerwanie terapii przeciwplatekowej niekoniecznie prowadzi do wystąpienia poważnych zdarzeń sercowych, przynajmniej u pacjentów z dłuższą przerwą w stosowaniu DAPT po upływie 1 miesiąca od wszczepienia stentu.

Istnieje kilka potencjalnych mechanizmów wyjaśniających relatywne bezpieczeństwo stosowania R-ZES. Przedkliniczne badania mieszanek polimerów Biolinx<sup>TM</sup> stosowanej w R-ZES wskazuje, że hydrofilowa powierzchnia tej polimerowej otoczki nie wywołuje żadnych reakcji zapalnych i zapewnia doskonałą biogodność.<sup>49</sup> Ta obserwacja została potwierdzona w modelu świńskiej tętnicy wieńcowej pokazującym minimalną odpowiedź zapalną po wszczepieniu R-ZES.<sup>50</sup> Badania kliniczne także potwierdzają bezpieczeństwo ZES. Na przykład, niektóre wyniki badań można wyjaśnić lepszym pokryciem neointimą we wczesnym okresie po wszczepieniu w porównaniu z wcześniejszą generacją DES.<sup>51,52</sup> W badaniach z użyciem optycznej tomografii koherencyjnej, większość rozpórek stentów była pokryta neointimą po 3 miesiącach od wszczepienia R-ZES, a częstość występowania nieprawidłowej appozycji stentu ( $0,7 \pm 2,2\%$ ) oraz skrzepów (1/18, 5,6%) była niska,<sup>52</sup> a ekspozycja rozpórek stentu oraz skrzepy były obserwowane rzadziej u pacjentów leczonych procedurą PCI z użyciem ZES, niż w przypadku PCI z SES podczas 9-miesięcznego okresu obserwacji.<sup>51</sup>

Chociaż 1 rok obserwacji klinicznej może nie być wystarczający do oceny bardzo późnych zdarzeń, zaprezentowane tutaj dane są znaczące biorąc pod uwagę fakt, że większość zdarzeń ST występuje podczas pierwszego roku po wszczepieniu stentu. Ponadto, optymalny czas trwania DAPT może różnić się w zależności od typu DES. Te dane sugerują, że dla R-ZES, stosowanie DAPT jest ważne w pierwszym miesiącu po wszczepieniu stentu, ale potrzeba kontynuacji DAPT po tym okresie jest niejasna. Pożądane jest stworzenie DES, które oferują zarówno



bezpieczeństwo jak i skuteczność, zwłaszcza dla osób, które mogą potrzebować zaprzestania stosowania DAPT we wczesnym okresie po wszczepieniu implantu.

## Ograniczenia

To jest analiza wsteczna zebranych zestawów danych, które mogą nie odzwierciedlać wyższego poziomu ryzyka występowania ST, które jest wysoce prawdopodobne w rutynowej praktyce klinicznej. Szczególnie badania RESOLUTE-Japan i RESOLUTE-US rekrutowały pacjentów cechujących się potencjalnie niższym ryzykiem występowania zdarzeń klinicznych; jednakże, większość (70%) pacjentów objętych tą analizą pochodziło z Rejestru RESOLUTE-International (n = 2349) i badania RESOLUTE-All Comers (n = 1140), które rekrutowały znaczny odsetek „prawdziwych” pacjentów charakteryzujących się wysokim ryzykiem. Wyniki tej analizy obserwacyjnej nie powinny być nadinterpretowane mając na uwadze to, że lekarze mogli prawidłowo wyselekcjonować tych pacjentów, którzy byli w stanie bezpiecznie przerwać DAPT, dzięki czemu osiągnięto niską liczbę przypadków ST po wszczepieniu R-ZES. Dodatkowo, większość przerw w stosowaniu DAPT (często tymczasowych i krótkich) nastąpiła po upływie 6 miesięcy, co utrudniło określenie dokładnej roli związku pomiędzy przerwami w DAPT i niekorzystnymi zdarzeniami klinicznymi. Uogólnione zastosowanie tych wyników do całej populacji wymaga zachowania ostrożności mając na uwadze, że może być konieczna większa wielkość próby i randomizowane badanie kliniczne aby dać ostateczną odpowiedź co do niskiej częstotliwości zdarzeń niepożądanych takich jak ST. Przedstawione wyniki analizy dotyczą wyłącznie R-ZES. Ponieważ bezpieczeństwo i skuteczność bardzo się różnią w zależności od typu DES, potrzebna jest dodatkowa analiza określająca realność stosowania krótkotrwałej DAPT po wszczepieniu innych DES.

## Wnioski

W dużym zbiorczym badaniu populacji pacjentów leczonych przy użyciu R-ZES, przerwy w stosowaniu DAPT występujące pomiędzy 1 a 12 miesiącem wiążą się z niską częstością występowania ST i niekorzystnych zdarzeń sercowych. Niewłaściwe byłoby sugerowanie wprowadzenia jakichkolwiek zmian w wytycznych ESC lub ACC/AHA/SCAI dla przeprowadzania zabiegów PCI po wszczepieniu stentu; jednakże, obecna analiza może upewnić lekarzy i pacjentów ze stentem R-ZES, którzy mogą być zmuszeni to zaprzestania przyjmowania leków przed upływem zalecanego czasu ich stosowania z różnych nieplanowanych powodów. Potrzebne są randomizowane badania kliniczne aby ustalić, czy wczesne krótkotrwałe lub permanentne przerwy DAPT są naprawdę bezpieczne.

## Podziękowania

Autorzy dziękują dr.n.med Lilian Lee za wsparcie dla analizy oraz dr farm. Colleenowi Gilbertowi za wsparcie redakcyjne przy przygotowywaniu tego tekstu.

## Finansowanie

Badanie zostało sfinansowane przez Medtronic, Inc.

**Konflikt interesów** S.S. otrzymał grant, sfinansowanie podróży i wsparcie analityczne ze strony Medtronic; J.A.B. Jest doradcą Medtronic; M.L., S.B. i M.R. Są pracownikami Medtronic, Inc. Wszyscy pozostali autorzy nie mają nic do ujawnienia.

## Literatura