

**VILNIAUS UNIVERSITETAS
MEDICINOS FAKULTETAS**

Baigiamasis darbas

Antiagregantų skyrimas po periferinių arterijų intervencijų. Literatūros apžvalga

Use of antiaggregants after peripheral artery interventions. Literature review

Studentas/ė (vardas, pavardė), grupė: Liudas Usoris VI kursas, 17 gr.

Katedra/ Klinika kurioje ruošiamas ir ginamas darbas: **Širdies ir kraujagyslių ligų klinika**

Darbo vadovas

Med. m. dr. Andrius Berūkštis
(pedagoginis vardas, mokslo laipsnis, vardas, pavardė)

Katedros arba Klinikos vadovas

Prof. Sigita Glaveckaitė
(pedagoginis vardas, mokslo laipsnis, vardas, pavardė)

2022-05-19

Studento elektroninio pašto adresas: liudas.usoris@mf.stud.vu.lt

SANTRAUKA

Miego arterijos stentavimas yra viena iš periferinių arterijų intervencijų, skirtų gydyti pažengusią miego arterijos stenozę. Tačiau kaip ir po vainikinių arterijų stentavimo, taip ir po šios intervencijos yra reikalingas gydymas antiagregantais, norint išvengti tromboembolinių komplikacijų ir implantuoto stento užsikimšimo. Šios literatūros apžvalgos tikslas buvo rasti publikuotas studijas, kuriose paskelbti tyrimų rezultatai apie naudojamos antiagregacinės terapijos režimą, trukmę, efektyvumą ir saugumą, gydant pacientus po miego arterijos stento implantavimo. Naudojantis *PubMed* duomenų baze, buvo atrinkti 6 straipsniai, tenkinantys paieškos užklausoje nurodytus raktažodžius bei tinkantys analizuojamai temai aptarti. Išanalizavus publikacijas, rezultatai rodo, jog pacientams po miego arterijos stentavimo procedūros reikėtų rinktis dvigubą antiagregacinę terapiją. Jos tiksli trukmė nėra apibrėžiama, tačiau svarbu atkreipti dėmesį, jog ilgesnis dvigubos antiagregacinės terapijos vartojimas mažina tromboembolinių komplikacijų dažnį, tačiau tuo pat metu galimai didina kraujavimo riziką. Šiai dienai trūksta tyrimų, kurie nurodytų, kokia dviejų antiagregacinių vaistų kombinacija yra efektyviausia ir saugiausia naudoti pacientams po miego arterijos stento implantavimo. Gydant tokius pacientus klinikinėje praktikoje šiuo metu reikėtų vadovautis Europos kardiologų draugijos paskelbtomis „Periferinių arterijų ligų gydymo“ gairėmis, kuriose rekomenduojama bent mėnesį skirti dvigubą antiagregacinę terapiją aspirinu ir klopidoireliu. Raktažodžiai: antiagregacinė terapija, gydymas antiagregantais, miego arterijos stentavimas, stento trombozė.

SUMMARY

One way to approach an advanced carotid artery stenosis is to perform a carotid artery stenting. Like in percutaneous coronary intervention and stenting, patients after carotid artery stenting requires antiplatelet treatment in order to avoid thromboembolic complications and stent thrombosis. The objective of this literature review was to find studies that focus on regime, duration, effectiveness and safety of antiplatelet therapy for patients after carotid artery stenting. 6 publications were found using *PubMed* database that matched keywords. Results suggest that dual antiplatelet therapy is superior to monotherapy. None of the studies point out specific duration for dual antiplatelet therapy: results show that prolonged use of this therapy may reduce thromboembolic complications rate, whereas it also increase risk for bleeding. The limited number of studies also do not allow to determine, which combination of antiaggregants is the most effective and safe to use for patients after carotid artery stent implantation. Overall, European Society of Cardiology guidelines, that recommends the use of aspirin and clopidogrel for at least one

month after carotid artery stenting, should be applied in today's clinical practice. Keywords: antiplatelet therapy, antiplatelet treatment, carotid artery stenting, carotid interventions, stent thrombosis.

ĮVADAS

Apibrėžimas „periferinės arterijos“ apima labai platų spektrą įvairaus diametro ir morfologijos arterijų, kurių gydymui taikomos skirtingos perkutaninės intervencijos metodikos. Klinikinėje praktikoje tai lemia individualų sričiai antiagregantų pasirinkimą. Dėl šios priežasties, pasitarę su darbo vadovu nusprendėme tema konkretizuoti ir detaliau nagrinėti vieną aktualiausių sričių – miego arterijų stentavimą.

Kasmet maždaug 1,1 mln. žmonių Europoje susergera insultu, iš kurio 80 proc. sudaro išeminis galvos smegenų insultas (1,2). Viena iš galimų išeminio galvos smegenų insulto priežasčių literatūroje yra išskiriama miego arterijų aterosklerotinė liga ir arterijos stenozė (3). Atsižvelgiant į išeminio insulto etiologiją, šiandien klinikinėje praktikoje, gydant pažengusią miego arterijų aterosklerotinę ligą, gali būti atliekama minėta endovaskulinė procedūra – miego arterijų stentavimas. Tačiau kaip ir kiekviena endovaskulinė procedūra, taip ir ši yra susijusi su padidėjusiu trombotiškumu, kurį lemia keli faktoriai: arterijos sienelės vidinio sluoksnio pažeidimas ir pro-koaguliacinių faktorių išsiskyrimas, kontrastinių medžiagų, angiografinių kateterių bei pravedėjo naudojimas, pačių stentų savybės (4). Literatūroje minima bendra trombotinių komplikacijų rizika po įvairių stentavimo procedūrų yra 8 proc., o konkrečiai po miego arterijos stentavimo rizika ūmioms ir poūmėms stento trombozėms pasireikšti siekia nuo 0,5 iki 5 proc. (5–7) Dėl šios priežasties yra svarbus ir reikalingas efektyvus profilaktinis gydymas. Istorija rodo, jog buvo bandomi įvairūs gydymo režimai stentų trombozių ir trombotinių komplikacijų prevencijai: iš pradžių taikytas agresyvus antikoagulantų vartojimas, kuris dėl dažnesnių hemoraginių komplikacijų ir vis gi neefektyvaus antitrombotinio efekto, buvo pakeistas gydymu antiagregantais (4,8). Klinikinėje praktikoje gydant tokius pacientus, šiomis dienomis remiamasi 2017 metais Europos Kardiologų Draugijos kartu su Europos Kraujagyslių Chirurgijos Draugijos išleisomis „Periferinių arterijų ligų gydymo“ rekomendacijomis, kuriose akcentuojama, jog po atliktos miego arterijos stentavimo procedūros, pacientas mažiausiai 1 mėnesį turi būti gydomas dviguba antiagregantų terapija aspirinu ir klopidoireliu (9,10). Tačiau vis dar išlieka kelios problemos susijusios su gydymu antiagregantais po miego arterijos stentavimo, kurioms minėtose gairėse nėra nurodoma aiškių atsakymų. Pirmia, kokie alternatyvūs vaistai gali būti skiriami užtikrinant pakankamą antitrombotinį efektą, kai tyrimai rodo, jog apie 30 proc. pacientų turi rezistentiškumą klopidoireliui (11,12). Antra, kiek ilgai ir kokių režimu turi būti tęsiama antiagregantų terapija po atliktos miego arterijos stentavimo procedūros.

DARBO TIKSLAS

Išanalizuoti ir aptari mokslinius tyrimus ir straipsnius, susijusius su antiagregantų skyrimu po miego arterijos stentavimo procedūros, nurodant vartotus vaistinius preparatus ir jų vartojimo trukmę bei įvertinant išeminių ir hemoraginių įvykių dažnį.

LITERATŪROS PAIEŠKOS BŪDAS

Duomenys buvo renkami naudojantis *PubMed* duomenų baze, analizei naudoti visateksčiai straipsniai, kurių pavadinimas, santrauka ir raktažodžiai bei jų įvairūs junginiai atitiko apžvalgos tikslą. Paieškoje naudoti raktažodžiai: antiplatelet therapy, antiplatelet treatment, carotid artery stenting, carotid interventions, stent thrombosis. Atrinktos ir analizuotos anglų kalba skelbtos publikacijos, kurių publikavimo laikotarpis 2011-2021 metai. Laikotarpis pasirinktas trumpas, nes miego arterijų stentavimas yra naujas gydymo metodas ir būtent šiuo laikotarpiu publikuota daugiausiai klinikinių tyrimų.

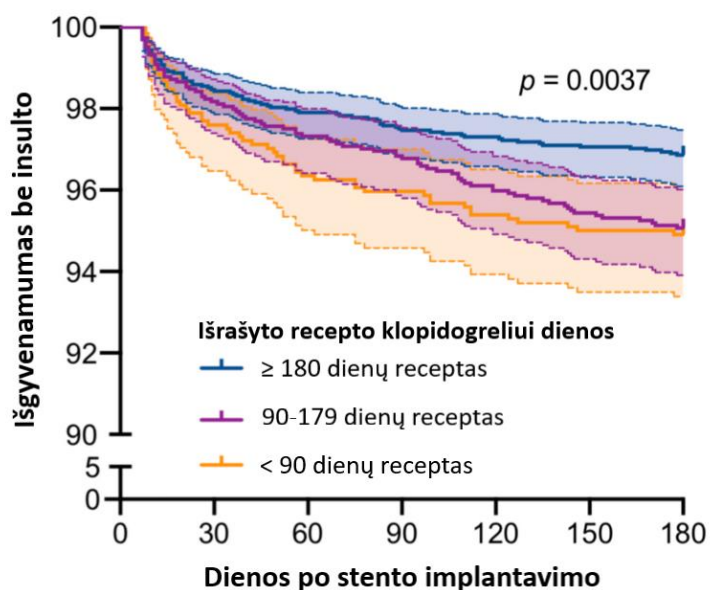
TYRIMO REZULTATAI

Atlikus paiešką *PubMed* duomenų bazėje naudojant raktinius žodžius, rasti 127 straipsniai, publikuoti 2011-2021 metų laikotarpyje, iš kurių atrinkti 6 tinkantys analizuojamai problemai. Atrinktuose straipsniuose skelbiami ir aptariami tyrimų duomenys apie antiagregacinių preparatų vartojimo režimą ir trukmę po miego arterijos stentavimo procedūros, išeminių ir hemoraginių komplikacijų dažnį.

2015 metais publikuotas tyrimas „Is Acute Carotid Artery Stent Thrombosis an Avoidable Complication?“, kurio metu Turkijoje, Antalijos miesto ligoninėje, buvo vertinamas ūmių stento trombozių dažnis po miego arterijos stentavimo procedūros, taikant dvigubą antiagregacinę terapiją (13). Tyrimo imtį sudarė 192 pacientai, kuriems atliktas miego arterijų stentavimas. Visiems pacientams tyrimo pradžioje buvo taikoma dviguba antiagregacinė terapija aspirinu 100 mg ir klopidogreliu 75 mg, kuri pradėta savaitę prieš procedūrą. Tyrimo eigoje iš 192 tiriamųjų, 4 pacientams po procedūros įvyko ūmi stento trombozė: 3 iš jų vėliau buvo nustatytas dvigubas atsparumas aspirinui ir klopidogreliui, o likusiam 1 neaptiktas atsparumas naudotiems medikamentams, tačiau užfiksuotas nereguliarus klopidogrelio vartojimas. Taip pat tyrimo metu 4 pacientams, atliekant iki intervencinius tyrimus, buvo nustatytas atsparumas klopidogreliui, dėl ko dieną prieš stentavimo procedūrą klopidogrelis buvo pakeistas tikagreloru (180 mg įsotinamoji ir 90 mg palaikomoji dozė). Stebint pacientus, kuriems klopidogrelis buvo pakeistas tikagreloru, ūmių stento trombozių atvejų neužfiksuota. Visiems

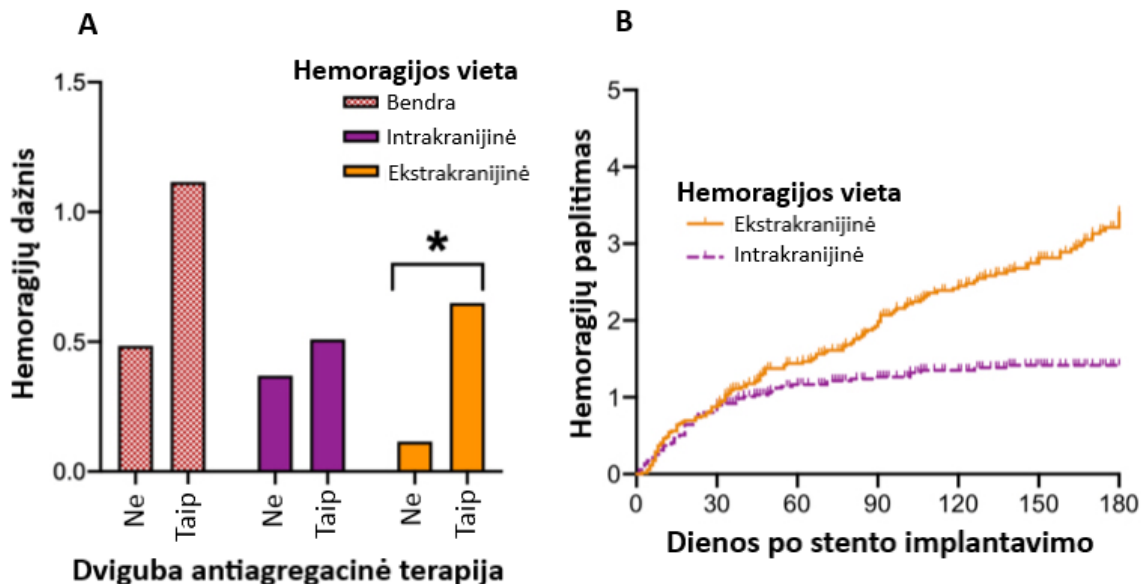
pacientams po miego arterijos stentavimo procedūros dviguba antiagregantų terapija buvo taikoma 1 metus. Apie hemoraginių komplikacijų dažnį tyrime neminima.

2020 metais Kalifornijos Stanfordo universiteto publikuotame tyrime „Dual antiplatelet therapy after carotid artery stenting: trends and outcomes in a large national database“ buvo tiriama dvigubos antiagregacinės terapijos po miego arterijos stentavimo arba endarterektomijos vartojimo trukmė, išeminių ir hemoraginių įvykių dažnis (14). Tyrimas retrospektyvinė analizė, tyrimo imtis 79 084 pacientai. Tyrimo laikotarpiu, 2007-2016 metais, informacija apie vartojamus vaistus ir trombines bei hemoragines komplikacijas buvo renkama iš duomenų bazės, kurioje yra saugomi demografiniai, sveikatos draudimo, ambulatorinių ir stacionarinių gydymo paslaugų duomenys, elektroniniai vaistų receptų įrašai. Iš 7906 pacientų, kuriems buvo atlikta miego arterijų stentavimo procedūra, 5168 (65,4%) mažiausiai 6 mėn. buvo sekami po procedūros ir išrašymo iš ligoninės metu gavo receptą P2Y12 inhibitoriui (klopidogreliui, prasugreliui, tiklopidinui ar tikagrelorui). Prielaida apie antiagregantų vartojimą ir vartojimo trukmę buvo priimta iš sistemoje matomų išrašytų receptų. Aspirinas, kuris yra nereceptinis vaistas ir kurio vartojimo duomenų bazėje nebuvo galima numatyti, buvo traktuojamas kaip visų tiriamųjų naudojamas preparatas. 47,7% pacientams P2Y12 inhibitorius buvo išrašytas ≥ 180 dienų, o didžioji dauguma (97,3 %) receptų buvo skirti klopidogreliui. 6 mėn. stebėjimo laikotarpyje, 212 pacientų (4,1%) buvo hospitalizuoti dėl išeminio galvos smegenų insulto. Nustatytas statistiškai



1 paveikslas Kreivė, rodanti išgyvenamumo be insulto dažnį pacientams po miego arterijos stento implantavimo, priklausomai nuo išrašyto recepto klopidogreliui dienų skaičiaus. Stebimas statistiškai reikšmingas mažesnis insulto dažnis pacientų grupėje, kuriems klopidogrelis buvo išrašytas ≥ 180 dienų.

reikšmingas ryšys ($p=0,0037$) tarp P2Y12 inhibitorių išrašymo trukmės ir patirto išeminio insulto, po atliktos miego arterijos stentavimo procedūros dažnio – insulto dažnis didėja trumpėjant P2Y12 inhibitorių receptų išrašymo trukmei (vartojant ≥ 180 dienų, insulto dažnis siekia 3,1%; vartojant < 90 dienų – 5,1%) (1 paveikslas). Vertinant hemoraginių komplikacijų dažnį, bendrojoje kohortoje pakraujavimai statistiškai reikšmingai dažniau stebėti pacientams tuo laikotarpiu, kada buvo išrašyti P2Y12 inhibitorių receptai (1,16% *per person-month* vs 0,49% *per person-month*, $p<0,0001$), o ekstrakranijinės hemoragijos statistiškai reikšmingai dažniau stebėtos nei intrakranijinės ($p<0,0001$) (2 paveikslas). Pirmuoju 30 dienų laikotarpiu, ekstrakranijinių ir intrakranijinių hemoragijų dažnis statistiškai reikšmingai nesiskiria, tačiau laikotarpyje tarp 30 ir 180 dienos ekstrakranijiniai kraujavimai pasireiškia dažniau. Apibendrintose tyrimo išvadose nurodoma, jog ilgesnė dvigubos antiagregacinės terapijos trukmė yra siejama su mažesniu insulto dažniu, tačiau didina ekstrakranijinių hemoragijų dažnį.



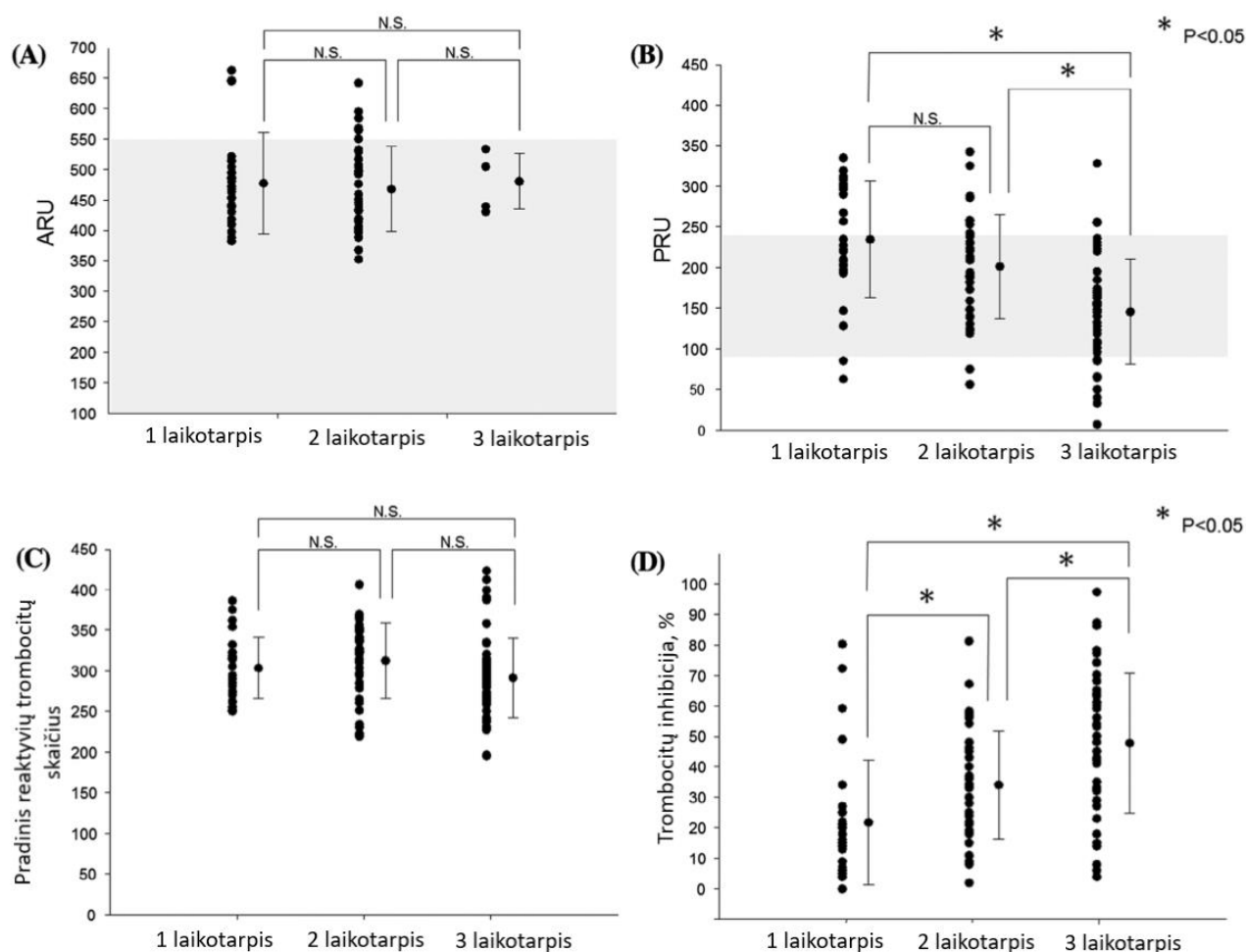
2 paveikslas Stulpelinė diagrama (A) rodo hemoragijų dažnį (*per person-month*) tarp pacientų kuriems išrašyta dviguba antiagregacinė terapija ir kuriems ne. Matome, jog ekstrakranijinių hemoragijų dažnis, pacientų grupėje, kuriems išrašyta dviguba antiagregacinė terapija, yra ženkliai didesnis. Kreivė (B) demonstruoja ekstrakranijinių ir intrakranijinių hemoragijų paplitimą vartojant dvigubą antiagregacinę terapiją. Iki 30 dienos po stento implantavimo ekstrakranijinių ir intrakranijinių hemoragijų dažnis labai nesiskiria, tačiau po 30 dienos ekstrakranijinės hemoragijos ima vyrauti. * pabrėžiamas statistiškai reikšmingas skirtumas ($p<0,0001$).

2012 metais Vašingtono universiteto publikuotame tyrime „Hemorrhagic complications after prasugrel (Effient) therapy for vascular neurointerventional procedures“, kuriame pacientai po neurointervencinių endovaskulinių procedūrų buvo gydomi prasugreliu, taip pat buvo tiriamas hemoraginių komplikacijų dažnis (15). Tyrimo imtį sudarė 115 pacientų, kuriems per 2010-2011 metus, vienas ir tas pats

intervencinis gydytojas atliko endovaskulinę procedūrą (aneurizmos embolizaciją spirale, stentu asistuoti aneurizmos embolizaciją spirale, miego arterijos angioplastiką ir stentavimą). 76 pacientai prieš ir po procedūros buvo gydomi dviguba antiagregantų terapija. Tyrimo pradžioje visi pacientai mažiausiai 7 dienas prieš procedūrą buvo įsotinami aspirinu 325 mg ir klopidoireliu 75 mg. Pacientams, kuriems prieš endovaskulinę procedūrą nustatyta mažesnė nei 40% trombocitų inhibicija, gydymas klopidoireliu buvo keičiamas prasugreliu (vienkartinė įsotinamoji dozė 60 mg ir vėliau tęsiant gydymą po procedūros 10 mg kas dien). Iš viso 51 pacientas buvo gydomas aspirinu ir klopidoireliu, o kiti 25 aspirinu ir prasugreliu. Viso tyrimo metu stebėtos 8 (9,3%) hemoraginės komplikacijos: 2 aspirino/klopidoirelio ir 6 aspirino/prasugrelio grupėse. Hemoraginės komplikacijos tyrime buvo apibrėžtos kaip intracerebrinės hemoragijos arba kraujavimas, kada hemoglobino konc. kraujyje sumažėja daugiau nei 3/dl; tuo tarpu savaime sustojantys kraujavimo epizodai iš nosies ir kirksnies hematomos, kurios nekeičia hemodinaminių rodiklių ir nereikalauja kraujo perpylimo, nebuvo priskiriamos prie komplikacijų. Nors stebimas tendencingai didesnis hemoraginių komplikacijų dažnis aspirino/prasugrelio grupėje, tačiau šis skirtumas nebuvo statistiškai reikšmingas ($p=0,09$). Taip pat nestebėtas ir statistiškai reikšmingas hemoraginių komplikacijų dažnio skirtumas tarp skirtingų procedūrų, kurios buvo atliekamos pacientams (iš 6 aspirino/prasugrelio grupės pacientų, kuriems pasireiškė hemoraginės komplikacijos, 3 pacientams atliktos procedūros, kurios susijusios su stentavimu). Tyrimo metu fiksuotas vienas trombembolinis įvykis (trumpalaikė išeminė ataka), kuris stebėtas aspirino/prasugrelio grupėje pacientui po stentu asistuotos aneurizmos embolizacijos spirale. Atsižvelgus į tyrimo rezultatus, autoriai išskiria, jog lyginant dvigubą aspirino ir klopidoirelio terapiją su aspirino ir prasugrelio, pastaroji galimai gali lemti didesnę hemoraginių komplikacijų dažnį.

2017 metais publikuotas tyrimas „Efficacy of cilostazol-based dual antiplatelet treatment in patients undergoing carotid artery stenting“ aprašė cilostazolo panaudojimo dviguboje antiagregacinėje terapijoje efektyvumą po miego arterijos stentavimo procedūros (16). Tyrimo imtis – 137 pacientai, kuriems 2010-2015 metais buvo atlikta miego arterijos stentavimo procedūra. Viso tyrimo laikas, buvo suskirstytas į tris laikotarpius, pagal tai, kokį antiagregacinį gydymą tuo metu gavo pacientai. Pirmuoju laikotarpiu (2010-2011 metais) į tyrimą buvo įtraukti 28 pacientai, kurie nemažiau kaip 4 sav. prieš procedūrą pradėti gydyti aspirinu 100 mg ir klopidoireliu 75 mg. Antruoju laikotarpiu (2011-2013 metais) į tyrimą įtraukti 44 pacientai, kurie taip pat nemažiau kaip 4 sav. prieš procedūrą pradėti gydyti aspirinu 100 mg ir klopidoireliu 75 mg, tačiau tiems pacientams, kuriems prieš procedūrą nustatytas rezistentiškumas klopidoireliui, prie dvigubos antiagregacinės terapijos dar papildomai buvo paskirta 200 mg cilostazolo 2 dienas prieš intervenciją. Trečiuoju laikotarpiu (2013-2015 metais) į tyrimą įtraukti 65 pacientai,

kuriems nemažiau kaip 4 sav. prieš procedūrą buvo paskirtas gydymas cilostazolu 200 mg ir klopidoireliu 75 mg. Antiagregacinės terapijos efektyvumas buvo vertinamas atliekant *VerifyNow Rapid Platelet Function Assay* testą, fiksuojant simptomines išemines ir hemoragines komplikacijas 30 dienų laikotarpyje, atsirandant bet kokiems naujiems pažeidimams difuzinėje galvos MRT, atliktoje dieną po intervencijos. Atlikus *VerifyNow Rapid Platelet Function Assay* testą ir palyginus gautus duomenis tarp 3 skirtingų laikotarpių, buvo nustatyti statistiškai reikšmingi ($p < 0,05$) pokyčiai trombocitų inhibicijoje: 1 laikotarpyje (aspirinas+klopidoirelis) trombocitų inhibicija buvo mažiausia, o tuo tarpu 3 laikotarpiu (cilostazolą+klopidoirelis) buvo didžiausia (3 paveikslas). Tyrimo metu 30 dienų laikotarpyje nebuvo fiksuota jokių tromboembolinių ir hemoraginių komplikacijų visose grupėse, o atlikus difuzinę galvos



3 paveikslas Grafikai demonstruojantys *VerifyNow Rapid Platelet Function Assay* testo rezultatus. (D) grafike matome, jog trečiuoju laikotarpiu, kada buvo skiriamas gydymas cilostazolu ir klopidoireliu, trombocitų inhibicija buvo didžiausia. Taip pat gauti duomenys rodo, jog skiriant cilostazolą kartu su klopidoireliu, efektyviau mažėja P2Y12 reaktyvių vienetų skaičius (B). ARU: *aspirin reactive units* (aspirinui reaktyvūs vienetai), PRU: *P2Y12 reactive units* (P2Y12 reaktyvūs vienetai), N.S.: *no significant difference* (statistiškai reikšmingo skirtumo nėra).

MRT stebėtas statistiškai reikšmingas ($p=0,047$) naujų išeminių pažaidų atsiradimo sumažėjimas periodu, kuriame buvo skirtas cilostazolas (2 ir 3 tyrimo laikotarpiai). Atsižvelgus į gautus rezultatus, autoriai cilostazolą įvardijo kaip alternatyvų vaistą tinkamą naudoti dviguboje antiagregacinėje terapijoje po miego arterijos stentavimo procedūros.

2013 metais paskelbta publikacija „Prospective registry of carotid artery stenting in Japan – investigation on device and antiplatelet for carotid artery stenting“, kurioje japonų populiacijoje buvo tiriamas antiagregantų vartojimo efektyvumas po miego arterijos stentavimo procedūros, taip pat į tyrimą įtraukė ir cilostazolą (17). Tyrimo imtis – 934 pacientai, tyrimo dizainas – stebėjimo studija, stebėjimo trukmė – vieneri metai po intervencijos. Gydomo efektyvumas buvo vertinamas vienerių metų laikotarpyje fiksuojant pirminius įvykius (mirčių skaičių, išeminio ir hemoraginio insulto, trumpalaikės išeminės atakos, miokardo infarkto, gausaus kraujavimo dažnį). 926 pacientai po procedūros nepertraukiamai vartojo antiagregantus: aspiriną 856 (91,7%), klopido­gre­lį 700 (75,0%), cilostazolą 428 (45,8%) ir kitus 98 (10,5%). Praėjus metams, aspiriną vartojo 71,6%, klopido­gre­lį 71,0%, cilostazolą 62,7% pacientų. Pirminiai įvykiai buvo stebimi 69 pacientams pirmąsias 30 dienų, 40 pacientų tarp 31 dienos ir vienerių metų laikotarpio. Aspirino/cilostazolo grupėje pirminių baigčių dažnis buvo 5,6%, aspirino/klopido­gre­lio grupėje 12,6%, klopido­gre­lio/cilostazolo grupėje 8,1% ir aspirino/klopido­gre­lio/cilostazolo grupėje 14,4%. Remiantis tyrimo rezultatais ir lyginant su kitomis grupėmis, aspirino/cilostazolo derinys statistiškai reikšmingai ($p\leq 0,01$) siejamas su mažesniu pirminių įvykių skaičiumi ir priskiriamas faktoriui, kuris apsaugo nuo pirminių įvykių pasireiškimo (RR 0,39; 95% CI, 0,18-1,28; $p<0,01$). Atskirai išeminio ir hemoraginio insulto, gausaus kraujavimo dažnis tarp skirtingų vaistų grupių nebuvo vertinamas.

2016 metais publikuotoje sisteminėje apžvalgoje ir metaanalizėje „Systematic Review and Meta-analysis of Dual Versus Single Antiplatelet Therapy in Carotid Interventions“ buvo tirtas viengubos ir dvigubos antiagregacinės terapijos po miego arterijų intervencijų efektyvumas (18). Į tyrimą buvo įtraukti 10 straipsnių, iš kurių 7 buvo stebėjimo studijos, o kiti 3 klinikiniai atsitiktinių imčių tyrimai. Stebėtos procedūros: miego arterijos endarterektomija ir miego arterijos stentavimas. Gydomo antiagregantais efektyvumas, po minėtų procedūrų, buvo vertinamas atsižvelgiant į pirminius (mirštamumas ir insultas pirmąsias 30 dienų po intervencijos) ir antrinius (trumpalaikė išeminė ataka, gausus kraujavimas, kirkšnies ar kaklo kraujosrūva, miokardo infarktas) įvykius. Sisteminėje apžvalgoje analizuojami 2 klinikiniai atsitiktinių imčių tyrimai, kuriuose lyginamas viengubos (aspirinas) ir dvigubos antiagregacinės (aspirinas + kitas antiagregantas) terapijos po miego arterijos stentavimo procedūros efektyvumas. Pacientų imtis, sudėjęs abu tyrimus, buvo 150, po 75 viengubos ir dvigubos

antiagregacinės terapijos grupėse. Abiejuose tyrimuose, pacientai, kurie buvo gydomi vienu antiagregantų (aspirinu), 24 h po procedūros gavo heparino infuziją. Naudoti antiagregantai – aspirinas, klopidoirelis ir tiklopidinas. Paskirta vaistų vartojimo trukmė: aspirino visą gyvenimą, klopidoirelio 28 dienos ir tiklopidino 30 dienų po intervencijos. Vertinant 30 dienų mirštamumą, viengubos terapijos grupėje nebuvo nei vieno atvejo, o dvigubos – mirštamumas siekė 1,3%, tačiau skirtumas statistiškai nereikšmingas ($p=0,56$). Insulto dažnis viengubos terapijos grupėje buvo 4%, o dvigubos – insulto atvejų nestebėta ($p=0,56$). Trumpalaikė išeminė ataka statistiškai reikšmingai ($p=0,003$) dažniau pasireiškė vieną aspiriną vartojusių pacientų grupėje, nei lyginant pacientus gydytus dviguba antiagregacine terapija (14,6% vs 1,3%). Abejose grupėse nebuvo registruotas nei vienas gausaus kraujavimo atvejis, o kirkšnies hematomos dažnis statistiškai nereikšmingai didesnis buvo pacientų, vartojusių vieną antiagregantą, grupėje (8% vs 4%; $p=0,46$). Autoriai išvadose sutaria, jog dviguba antiagregacinė terapija po miego arterijos stentavimo procedūros yra pranašesnė už viengubą.

APTARIMAS

Vienas pagrindinių faktorių, kuris susijęs su trombinėmis komplikacijomis po miego arterijos stentavimo procedūros, yra arterijos sienelės vidinio sluoksnio trauma. Arterijos sienelės vidinis sluoksnis, *tunica intima*, atlieka svarbų vaidmenį krešėjimo fiziologijoje, atskirdamas kraujo ląsteles ir kraujo plazmos faktorius nuo kraujagyslės gilesniuose sluoksniuose esančių trombogeninių faktorių (kolageno, audinių faktoriaus) (4). Iškart po arterijos vidinės sienelės pažeidimo, kraujui tiesiogiai kontaktuojant su subendoteliniais trombogeniniais faktoriais, trombocitai per specifinius savo membranos receptorius GPIIb-V-IX jungiasi su von Willebrand'o faktoriumi, sudarydami bendrą kompleksą, kuris tvirtinasi prie pažeistos kraujagyslės subendotelioje esančio kolageno (19). Atsiradus kontaktui tarp trombocito ir pažeistos kraujagyslės sienelės, kitas trombocitų receptorių GPVI jungdamasis su kolageno skaidulomis inicijuoja intraląstelinį signalo atsaką, kuris aktyvuoja tromboksano A₂ ir adenozindifosfato sintezę bei išsiskyrimą iš trombocito (19). Išsiskyre mediatoriai aktyvuoja gretimus trombocitus ir jų GPIIb/IIIa receptorių, kurie jungiasi su fibrinogenu, taip surišdami šalia esančias ląsteles ir formuodami krešulį. Bendrai kalbant, krešulio susidarymo procese dalyvauja ir pirminė, ir antrinė hemostazės sistema. Atsižvelgiant į krešėjimo fiziologiją, kraujagyslių stentavimo eros pradžioje buvo taikomas pooperacinis gydymas antiagregantais kartu su antikoagulantais. Tačiau dar XX a. pabaigoje atliktų tyrimų duomenys rodo, jog antiagreganto (aspirino) ir antikoagulianto (heparinas arba varfarinas) derinys, gydant pacientus po kraujagyslių stento implantavimo, yra siejamas su didesnėmis komplikacijomis – tiek tromboembolinėmis, tiek hemoraginėmis (20–22). Studijose stebimas antiagregantų didesnis efektyvumas ir saugumas lėmė tai, jog šiandien klinikinėje praktikoje po kraujagyslių stentavimo procedūros

profilaktiniam gydymui nuo trombinių komplikacijų pagrinde yra atsisakyta antikoagulantų ir pereita prie antiagregacinės terapijos.

Reikia pripažinti, jog analizuojamoje temoje tyrimų mažai ir daugelis jų yra mažos imties. Miego arterijos stentavimas nėra labai dažna procedūra, todėl norėdami suvokti antiagregantų skyrimo ypatumus, turime trumpai pažvelgti į sritį, kurioje jie yra labiausiai ištirti – tai širdies vainikinių arterijų stentavimo procedūros, kurių skaičius ženkliai lenkia miego arterijos stentavimą, o su antiagregantais yra atliekami multicentriniai klinikiniai tyrimai. Pavyzdžiui viena žinomesnių, 2008 metais atlikta TRITON-TIMI 38 studija, lygino aspirino/prasugrelio ir aspirino/klopidogrelio dvigubos antiagregacinės terapijos efektyvumą po širdies vainikinių arterijų stentavimo (23). Tyrimo imtį sudarė 12 844 pacientų, kuriems buvo stentuota nors viena vainikinė kraujagyslė. Tyrimo rezultatai parodė, jog prasugrelio grupėje pirminių įvykių (kardiovaskulinė mirtis, miokardo infarktas, insultas) dažnis buvo 19% mažesnis, nei lyginant su klopidogrelio grupe (9,7% vs 11,9%, HR 0,81, p=0,0001). Taip pat prasugrelio grupėje 54% fiksuotas mažesnis stento trombozių atvejų skaičius (1,13% vs 2,35%, HR 0,48, p<0,0001). Kito 2013 metais paskelbto atsitiktinių imčių tyrimo „Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO) trial“, kuriame buvo įtraukti 11 289 pacientai, rezultatai rodo, jog tikagreloras efektyviau už klopidogrelį mažina stento trombozių riziką po širdies koronarinių kraujagyslių stentavimo (24). Nustatyta, jog tikagrelorį vartojusių pacientų grupėje stento trombozės dažnis buvo 29,1% mažesnis nei klopidogrelio (1,37% vs 1,93% p=0,0091). Tikagreloro pranašumas prieš klopidogrelį buvo stebimas nepaisant ūmaus koronarinio sindromo rūšies, naudoto stento tipo procedūros metu, cukrinio diabeto ligos istorijoje ar CYP2C19 genetinio statuso. 2021 atlikta multicentrinė studija „Ticagrelor or Prasugrel for Patients With Acute Coronary Syndrome Treated With Percutaneous Coronary Intervention: A Prespecified Subgroup Analysis of a Randomized Clinical Trial“ skelbia, jog pacientams po atliktos perkutaninės koronarinės intervencijos dviguba antiagregacinė terapija prasugreliu gali būti efektyvesnė nei gydant tikagreloru (25). Atsitiktinių imčių tyrimo duomenimis, kurio imtį sudarė 3377 pacientai, pirminių įvykių (mirties, miokardo infarkto, insulto 12 mėnesių laikotarpyje) dažnis statistiškai reikšmingai mažesnis buvo toje pacientų grupėje, kurie buvo gydomi prasugreliu (tikagreloro grupėje 9,8 %; prasugrelio grupėje 7,1 %; p=0,005). Iš šių studijų, galima spręsti, jog prasugrelis ir tikagreloras klinikinėje praktikoje galimai yra pranašesni už klopidogrelį, tačiau kiti atlikti tyrimai nurodo, jog klopidogrelis yra siejamas su mažesniu kraujavimo dažniu, kas reikštų, jog tai yra saugesnis preparatas taikant antiagregacinį gydymą pacientams su padidinta kraujavimo rizika (26–28). Kalbant apie dvigubos antiagregacinės terapijos trukmę po koronarinių kraujagyslių stentavimo, 2021 metais publikuotoje studijoje „Efficacy and Safety of Very Short-Term Dual Antiplatelet Therapy After Drug-Eluting Stents Implantation for Acute

Coronary Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials” buvo lyginamas antiagregantų vartojimo trukmės efektyvumas ir saugumas (29). Tyrimo imtis 16 492 pacientai, kurie pagal antiagregantų vartojimo trukmę buvo suskirstyti į dvi grupes: trumpo vartojimo laiko (1-3 mėn.) ir ilgo vartojimo laiko (12 mėn. ir ilgiau). Rezultatai parodė, jog tarp dviejų tiriamųjų grupių nėra statistiškai reikšmingo skirtumo lyginant miokardo infarkto (RR 1,05, 0,82-1,35, p=0,68), stento trombozės (RR 1,32, 0,85-2,07, p=0,22) bei bet kokios priežasties mirties (RR 0,87, 0,66-1,13, p=0,29) riziką. Tačiau nustatyta, jog taikant ilgą antiagregacinę terapiją (12 mėn. ir ilgiau), statistiškai reikšmingai didėja rizika hemoraginėms komplikacijoms atsirasti (RR 0,60, 0,50-0,73, p<0,00001). Todėl, pasak studijos, 1-3 mėn. trukmės dviguba antiagregacinė terapija yra ne tik efektyvi apsaugant nuo stento trombozės atvejų, bet ir mažinant hemoraginių komplikacijų dažnį, ypač tiems pacientams kurie turi padidintą kraujavimo riziką. Kitos 2020 metais paskelbtos studijos „Dual Antiplatelet Therapy After Percutaneous Coronary Intervention and Drug-Eluting Stents: A Systematic Review and Network Meta-Analysis“, kurios imtis 79 073 pacientai, rezultatai rodo, kad prailgintos trukmės (>12 mėn.) dviguba antiagregacinė terapija siejama su mažesne miokardo infarkto rizika, o trumpos trukmės (<6 mėn.) dviguba antiagregacinė terapija mažina kraujavimo riziką (30). Taigi iš studijų, atliktų koronarų stentavimo srityje, mes žinome, jog geriausi deriniai gydyti pacientus po kraujagyslių stentavimo procedūros yra aspirinas/klopidogrelis, aspirinas/prasugrelis, aspirinas/tikagreloras. Pagal 2017 metų Europos kardiologų draugijos paskelbtas gaires, pacientai sergantys stabilia koronarine širdies liga ir esantys mažos kraujavimo rizikos grupėje po koronarų stentavimo bent 6 mėnesius turi būti gydomi dviguba antiagregacine terapija aspirinu/klopidogreliu (IA lygio rekomendacija); o pacientai sergantys ūmiu koronariniu sindromu ir priklausantys mažai kraujavimo rizikos grupei po perkutaninės koronarinės intervencijos 12 mėn. turi būti gydomi aspirinu/prasugreliu arba aspirinu/tikagreloru (IA lygio rekomendacija) (31). Nepaisant atliktų didelių studijų, tiriančių antiagregantų skyrimą po koronarų stentavimo, mes turime suvokti, kad šie duomenys ir rekomendacijos nėra universalios, nes koronarų ir miego arterijos stentavimo procedūros nėra vienodos, o pacientai, sergantys miego arterijos stenozė, tikėtina turi didesnę insulto riziką, kuri kyla didėjant miego arterijos stenozės laipsniui (32).

Atsižvelgiant į mūsų analizuotus straipsnius matome, jog po miego arterijos stentavimo procedūros reikia skirti dvigubą antiagregacinę terapiją. Tokia taktika grindžiama studija „Systematic Review and Meta-analysis of Dual Versus Single Antiplatelet Therapy in Carotid Interventions“, kurios rezultatai rodo, jog dviguba antiagregacinė terapija statistiškai reikšmingai mažina trumpalaikės išėminės atakos dažnį nei gydant vienu antiagregantu (18). Trumpalaikė išėminė ataka atliktų studijų duomenimis yra statistiškai reikšmingas faktorius, didinantis riziką susirgti insultu, todėl taikyti dvigubą antiagregacinę terapiją po

miego arterijos stentavimo atrodo yra tikslinga (33,34). Pagrindiniai atliktos studijos trūkumai yra tie, jog jos publikavimo metu, buvo atlikti tik du atsitiktinių imčių tyrimai, kurių imtį sudarė tik 150 pacientų. Taip pat viename iš 2 atliktų atsitiktinių imčių tyrime, stento trombozių profilaktikoje taikant dvigubą antiagregacinę terapiją, buvo vartojamas tiklopidinas, kuris šiuo metu klinikinėje praktikoje dėl rimtų hematologinių pašalinių poveikių (neutropenijos, trombocitopenijos, aplastinės anemijos) nėra naudojamas. Be to, pacientai gavo skirtingas antiagregantų dozes skirtingais laiko periodais, kas apsunkina objektyvesnį rezultatų vertinimą ir palyginimą tarp skirtingų grupių.

Kalbant apie dvigubos antiagregacinės terapijos vartojimo trukmę, apžvelgtuose tyrimuose ji varijuoja nuo 30 dienų iki vienerių metų, tačiau tik viena studija analizavo gydymo trukmės efektyvumą ir saugumą. Studijoje „Dual antiplatelet therapy after carotid artery stenting: trends and outcomes in a large national database“ nustatyta, jog išeminio insulto dažnis didėja trumpėjant P2Y12 inhibitorių skyrimo trukmei (vartojant ≥ 180 dienų, insulto dažnis siekia 3,1%; vartojant < 90 dienų – 5,1%), tačiau su ilgėjančia dvigubos antiagregacinės terapijos trukme, statistiškai reikšmingai didėja hemoraginių komplikacijų skaičius, labiau vyraujant ekstrakranijiniams kraujavimams (14). Nors studijos imtis nemaža (7906 pacientai), tačiau galutinių išvadų priimti negalima, nes vartojamų antiagregantų trukmė buvo vertinama netiesiogiai: duomenys buvo renkami iš sveikatos sistemoje matomų išrašytų receptų skaičiaus, o aspirino, kuris yra nereceptinis vaistas, galimo vartojimo susekti išvis nebuvo įmanoma. Sprendžiant iš receptų, nebuvo galima nustatyti kiek iš tikro ir koku režimu pacientai vartojo antiagregacinę terapiją, todėl reikalingi tolimesni tikslesni tyrimai, kurie įrodytų prailgintos dvigubos antiagregacinės terapijos efektyvumą pacientams po miego arterijos stentavimo procedūros. Šiuo metu, naujausiose Europos kardiologų draugijos „Periferinių arterijų ligų gydymo“ rekomendacijose, po miego arterijos stentavimo procedūros, dvigubą antiagregacinę terapiją aspirinu ir klopidoireliu rekomenduojama taikyti 1 mėnesį, vėliau pereinant prie gydymo vienu antiagregantu (aspirinu arba klopidoireliu) (9). Prailginti dviguba antiagregacinę terapiją iki 1 metų gali būti svarstoma tiems pacientams, kurie vienerių metų laikotarpyje patyrė miokardo infarktą ir kuriems yra maža kraujavimo rizika (9). Taip pat, išeminiai galvos smegenų pažeidimai, aptinkami difuzinio magnetinio rezonanso tyrimo metu po miego arterijos stentavimo procedūros, yra siejami su pasikartojančiais cerebrovaskuliniais įvykiais ateityje, todėl šiai pacientų grupei prailgintas dvigubos antiagregacinės terapijos skyrimas gali būti ypač naudingas (35). Dėl nepakankamų rekomendacijų, gydant pacientus po miego arterijos stentavimo procedūros, klinikinėje praktikoje yra stebimas gydymo heterogeniškumas, kurį atspindi 2014 metais publikuota apklausa, kurioje intervenciniai gydytojai nurodė skirtingus naudojamus gydymo režimus (36).

Analizuotuose tyrimuose matome, jog viena iš dažniausių pasirenkamų vaistų kombinacijų, taikant dvigubą antiagregacinę terapiją po miego arterijos stento implantavimo, yra aspirinas ir klopidoirelis. Aspirinas yra priskiriamas nesteroidinių priešūždegiminių vaistų grupei, kurio veikimas pasižymi tuo, jog blokuodamas COX-1 ir COX-2 fermentus, slopina prostaglandinų sintezę (37). Gydant pacientus po miego arterijos stentavimo procedūros, esminis aspirino poveikis yra stebimas, kada aspirino acetylgrupė negrįžtamai jungiasi su COX-1 fermentu ir slopina arachidinės rūgšties virtimą tromboksanu A2 (37). Mažinant tromboksano A2 kiekį, aspirinas negrįžtamai slopinama trombocitų aktyvaciją bei agregaciją ir jo poveikis trunka visą ląstelės gyvavimo laiką (7-10 dienų) (38). Šiam efektui pasiekti užtenka nedidelės aspirino dozės – 75-80 mg per dieną (37). Laikotarpyje tarp 2007-2016 metų, renkant P2Y12 inhibitorių kaip antrą antiagregantą po miego arterijos stento implantavimo, klopidoirelis JAV buvo skiriamas daugiau nei 90% pacientų (14). Klopidoirelis yra antros kartos tienopiridinas, kuris trombocitų agregaciją slopina veikdamas per P2Y12 receptorius. Būdamas provaistu, klopidoirelis patekęs į organizmą yra veikiamas kepenų citochromo P450 fermentų sistemos ir virsta aktyvia forma, kurios tiolo grupė disulfidiniu tilteliu jungiasi su trombocito paviršiuje esančio receptoriaus P2Y12 cisteino liekana (39). Trombocitų agregacijoje P2Y12 receptorius svarbus tuo, kad prie jo jungiasi išsiskyres adenozindifosfatas, taip inicijuodamas tolimesnę trombocitų aktyvaciją ir agregaciją (40). Klopidoirelis negrįžtamai blokuoja P2Y12 receptoriaus funkciją visą trombocito gyvavimo periodą taip ne tik mažindamas trombocitų agregaciją, bet kartu slopindamas jų degranuliaciją ir GPIIb/IIIa receptoriaus struktūros pokyčius, kurie lemia fibrinogeno jungčių susidarymą ir galutinio krešulio formavimąsi (39). Tačiau literatūroje rašoma, jog atsparumas klopidoireliui siekia iki 30 %, aspirinui – 0,4-35 %, o aspirino ir klopidoirelio deriniui atsparių pacientų aptinkama iki 9 % (11,12,41,42). Atsižvelgti ir įvertinti galimą klopidoirelio nepakankamą poveikį yra kliniškai svarbu, nes tai yra vienas iš statistiškai reikšmingų etiologinių faktorių tromboembolinėms komplikacijoms, po miego arterijos stentavimo procedūros, atsirasti (43). Literatūroje nurodoma, jog nepakankamą klopidoirelio poveikį galima atsverti padidinant įsotinamąją jo dozę iki 600 mg arba pasirenkant vartoti kitus P2Y12 inhibitorius (44–46).

Vienas iš P2Y12 inhibitorių, kuris gali būti naudojamas gydant pacientus dviguba antiagregantų terapija po neuroendovaskulinių procedūrų, yra prasugrelis. Prasugrelis – tai trečios kartos tienopiridinas, kuris kaip ir klopidoirelis, trombocitų agregaciją slopina per P2Y12 receptorių inhibiciją (47). Prasugrelis taip pat yra provaistas, kuris organizme virsta aktyviu metabolitu veikiant kepenų CYP450 fermentų sistemai. Tačiau esminis prasugrelis skirtumas yra tai, kad jo metabolizmas yra efektyvesnis ir greitesnis – klopidoireliui į aktyvią formą metabolizuoti reikalingi du esminiai oksidaciniai etapai, kaip tuo tarpu

prasugreliui – vienas (48). Tai lemia didesnę susidarančią aktyvaus vaisto koncentraciją kraujyje, dėl ko prasugrelis pasižymi ir geresniu farmakodinaminiu efektu – greitesnė jo veikimo pradžia ir stipresnis poveikis, lyginant su klopidoireliu (47). Anksčiau aptarta studija „Hemorrhagic complications after prasugrel (Effient) therapy for vascular neurointerventional procedures“ rodo, jog klinikinėje praktikoje taikant prasugrelį po neuroendovaskulinių procedūrų, statistiškai reikšmingo skirtumo vertinant stento trombozių dažnį, lyginant su klopidoireliu, nėra. Nors tyrimo metu užfiksuotas didesnis hemoraginių komplikacijų dažnis prasugrelio grupėje (19,4% vs 3,6%), tačiau šis skirtumas statistinio reikšmingumo nepasiekė. Taip pat šiame tyrime stebimas hemoraginių komplikacijų dažnis gydant prasugreliu yra didesnis, nei taikant tokią pačią antiagregacinę terapiją po perkutaninės koronarinės intervencijos (28). Tačiau toks skirtumas gali būti paaiškinamas ir tuo, jog abi šios procedūros (miego arterijos stentavimas ir perkutaninė koronarinė intervencija) skiriasi savo kraujagyslių vingiuotumu, hemodinamika ir trapumu. Vertinant prasugrelio saugumą pacientams po miego arterijos stento implantavimo, visgi reikalinga ateityje atlikti daugiau tyrimų, nes aptarto tyrimo imtis nedidelė, tyrimo metu nevisi pacientai, gydomi dviguba antiagregacine terapija, gavo vienodas vaistų dozes bei pacientams, kuriems prieš neuroendovaskulinę procedūrą nustatytas atsparumas klopidoireliui, gydymas buvo keičiamas prasugreliu, taip neišvengiant šališkumo skirstant pacientus į gydymo grupes.

Viename iš aptartų tyrimų, „Is Acute Carotid Artery Stent Thrombosis an Avoidable Complication?“, pacientams, kuriems prieš procedūrą buvo nustatytas atsparumas klopidoireliui, pakeitus jį tikagreloru ūmių stento trombozių atvejų neišsivystė (13). Tikagreloras antiagregaciniu poveikiu pasižymi slopindamas P2Y₁₂ receptorių trombocitų paviršiuje, tačiau priešingai nei klopidoirelis ar prasugrelis, jo inhibicija yra grįžtama (49). Taip pat, tikagreloras yra aktyvus vaistas, kuriam patekus į kraujotaką, nedalyvaujant CYP450 fermentų sistemai, iškart susidaro aktyvus metabolitas. Dėl šios priežasties tikagreloro poveikis pasireiškia greičiau, o efektas slopinant trombocitus yra didesnis ir pastovesnis, nei klopidoirelio (49). Studija rodo, jog labai svarbu pacientams prieš procedūrą paskyrus dvigubą antiagregacinę terapiją atlikti krešėjimo tyrimus ir įvertinti trombocitų agregaciją – nustačius nepakankamą trombocitų inhibiciją ir pakeitus neefektyvą antiagregantą kitu galima išvengti tromboembolinių komplikacijų. Tačiau šis tyrimas yra retrospektyvinė atvejų analizė, kurios imtis maža, o duomenys ir tyrimo dizainas nepakankami, jog būtų galima priimti apibendrintas išvadas apie tikagreloro panaudojimą dviguboje antiagregacinėje terapijoje pacientams po miego arterijos stentavimo.

Dveiose iš analizuotų studijų, taikant antiagregacinę terapiją po miego arterijos stento implantavimo, buvo tiriamas cilostazolo efektyvumas. Cilostazolas, priešingai negu klopidoirelis, prasugrelis ir tikagreloras, pasižymi visiškai skirtingu veikimo mechanizmu. Cilostazolas yra ciklinio AMP

fosfodiesterazės III inhibitorius, kurio pagrindinis veikimo mechanizmas pasireiškia slopinant fosfodiesterazės aktyvumą ir taip mažinant cAMP degradaciją (50). Dėl cilostazolo poveikio, padidėja cAMP kiekis, kuris slopina ciklooksigenazę ir fosfolipazę, taip mažindamas tromboksano A₂, svarbaus eikozanoido trombocitų aktyvacijoje ir agregacijoje, susidarymą (51). Cilostazolas taip pat grįžtamai blokuoja trombocitų agregaciją, sukeltą trombino, ADP, kolageno, arachidinės rūgšties bei šlyties jėgų poveikio (50,51). Stebimas svarbus ir cilostazolo antiproliferacinis poveikis, kada susidaręs didelis cAMP sutrikdo antionkogenų p53 ir p21 bei hepatocitų augimo faktoriaus reguliacinius mechanizmus, taip slopindamas kraujagyslių lygiųjų raumenų ir intimos slauksnio ląstelių proliferaciją (51). Šis cilostazolo poveikis konkrečiai yra tirtas ir keliose studijose, kurių rezultatai rodo reikšmingą ilgalaikį restenozijų dažnio sumažėjimą po atliktos miego arterijos stentavimo procedūros (52,53). Analizuoto tyrimo „Efficacy of cilostazol-based dual antiplatelet treatment in patients undergoing carotid artery stenting“ duomenimis, cilostazolo ir klopidoirelio kombinacija gydant pacientus po miego arterijos stentavimo procedūros gali būti veiksminga, mažinant naujų išeminių pažeidimų galvos smegenyse atsiradimą kartu nekeliant bendros hemoraginių komplikacijų rizikos (16). Taip pat tyrimo rezultatai rodo, jog skiriant cilostazolą kartu su klopidoireliu, yra mažinamas atsparumas klopidoireliui ir pasiekama stipresnė trombocitų inhibicija. Priežastis, kodėl cilostazolo poveikyje yra stebimas didesnis klopidoirelio veiksmingumas, manoma yra ta, jog ši vaistų kombinacija sustiprina nuo adenozinodifosfato priklausomą trombocitų inhibiciją, o šis efektas yra minimas ir kituose atliktuose tyrimuose (54,55). Analizuota studija taip pat turi trūkumų: tyrimas buvo nerandomizuotas, imtis maža, skirstant pacientus į terapines grupes neišvengta šališkumo, o trombocitų aktyvumui matuoti buvo taikomas tik vienas metodas (*VeifyNow P2Y12 assay* testas). Kita aptarta studija „Prospective registry of carotid artery stenting in Japan – investigation on device and antiplatelet for carotid artery stenting“ taip pat išskyrė cilostazolo efektyvumą gydant pacientus po miego arterijos stento implantavimo. Gauti rezultatai rodo, jog cilostazolo/aspirino derinys statistiškai reikšmingai mažina pirminių įvykių (mirčių, išeminių ir hemoraginių insultų, trumpalaikės išėminės atakos, miokardo infarkto, gausių kraujavimų) skaičių lyginant su aspirino/klopidoirelio, klopidoirelio/cilostazolo deriniais (17). Atlikta studija pirminių įvykių neskaidė ir atskirai nevertino hemoraginių ir trombembolinių komplikacijų dažnio, dėl ko negalima konkrečiai įvertinti įvairių terapinių režimų efektyvumą ir saugumą atsižvelgiant į paminėtas komplikacijas. Aptartų publikacijų duomenys, rodo, jog cilostazolas gali būti perspektyvus vaistas, naudojamas dviguboje antiagregacinėje terapijoje gydant pacientus po miego arterijos stentavimo procedūros dėl savo antitrombozinio ir antiproliferacinio poveikio, tačiau suprantama, jog šiuo metu atliktų tyrimų yra per mažai, o jų imtis ir dizainas nėra pakankami, jog būtų galima priimti apibendrintas išvadas.

IŠVADOS

Miego arterijos stentavimo procedūra nėra dažnai atliekama intervencija, gydant pacientus su miego arterijos stenoze. Dėl šios priežasties nėra ir daug tyrimų, kurie plačiai apžvelgtų ir nurodytų aiškias gydymo antiagregantais gaires, po šios procedūros. Išanalizavus rastas publikacijas, galima daryti kelias išvadas: 1) dviguba antiagregacinė terapija yra pranašesnė už monoterapiją; 2) ilgesnis dvigubos antiagregacinės terapijos laikas mažina trombembolinių komplikacijų dažnį, bet galimai siejasi ir su didesne kraujavimo rizika. Dvigubos antiagregacinės terapijos pranašumas prieš monoterapiją stebimas mažinant trumpalaikių išeminių atakų dažnį, kurios didina riziką susirgti insultu, o sprendžiant dėl jos trukmės, reikia atsižvelgti į pacientą ir gretutines jo ligas bei pasverti trombembolinių ir hemoraginių komplikacijų riziką. Kokia vaistų kombinacija yra efektyviausia ir saugiausia gydyti pacientus po miego arterijos stentavimo procedūros analizuotose publikacijose nėra nurodoma. Tyrimų atliktų su aspirinu, klopidoireliu, tikagreloru, prasugreliu ir cilostazolu imtys ir pačių tyrimų dizainai nepakankami, jog būtų galima išskirti kurią nors vieną vaistų kombinaciją pranašesne už kitas. Todėl svarbu ateityje atlikti daugiau atsitiktinių imčių klinikinių tyrimų, jog nustatyti ne tik efektyviausias antiagregantų kombinacijas, jų vartojimo trukmę bei režimą, bet ir pacientų grupes, kurioms jie gali būti tinkamiausi. Nesant naujų išvadų ir pakeitimų antiagregantų terapijoje po miego arterijos stentavimo procedūros, klinikinėje praktikoje rekomenduojama toliau vadovautis Europos kardiologų draugijos nurodytomis „Periferinių arterijų ligų gydymo“ gairėmis.

LITERATŪROS SĄRAŠAS

1. Wafa HA, Wolfe CDA, Emmett E, Roth GA, Johnson CO, Wang Y. Burden of Stroke in Europe: Thirty-Year Projections of Incidence, Prevalence, Deaths, and Disability-Adjusted Life Years. *Stroke*. 2020 Aug;51(8):2418–27.
2. Béjot Y, Bailly H, Durier J, Giroud M. Epidemiology of stroke in Europe and trends for the 21st century. *La Presse Médicale*. 2016 Dec;45(12):e391–8.
3. Petty GW, Brown RD, Whisnant JP, Sicks JD, O’Fallon WM, Wiebers DO. Ischemic stroke subtypes: a population-based study of incidence and risk factors. *Stroke*. 1999 Dec;30(12):2513–6.
4. Qureshi AI, Luft AR, Sharma M, Guterman LR, Hopkins LN. Prevention and treatment of thromboembolic and ischemic complications associated with endovascular procedures: Part I--Pathophysiological and pharmacological features. *Neurosurgery*. 2000 Jun;46(6):1344–59.
5. Qureshi AI, Luft AR, Sharma M, Guterman LR, Hopkins LN. Prevention and treatment of thromboembolic and ischemic complications associated with endovascular procedures: Part II--Clinical aspects and recommendations. *Neurosurgery*. 2000 Jun;46(6):1360–75; discussion 1375-1376.

6. Roubin GS, Yadav S, Iyer SS, Vitek J. Carotid stent-supported angioplasty: a neurovascular intervention to prevent stroke. *Am J Cardiol*. 1996 Aug 14;78(3A):8–12.
7. Diethrich EB, Ndiaye M, Reid DB. Stenting in the carotid artery: initial experience in 110 patients. *J Endovasc Surg*. 1996 Feb;3(1):42–62.
8. Cutlip DE. Stent thrombosis: historical perspectives and current trends. *J Thromb Thrombolysis*. 2000 Aug;10(1):89–101.
9. Aboyans V, Ricco JB, Bartelink MLEL, Björck M, Brodmann M, Cohnert T, et al. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS): Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries Endorsed by: the European Stroke Organization (ESO) The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur Heart J*. 2018 Mar 1;39(9):763–816.
10. Naylor AR, Ricco JB, de Borst GJ, Debus S, de Haro J, Halliday A, et al. Editor's Choice - Management of Atherosclerotic Carotid and Vertebral Artery Disease: 2017 Clinical Practice Guidelines of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2018 Jan;55(1):3–81.
11. Gurbel PA, Bliden KP, Hiatt BL, O'Connor CM. Clopidogrel for coronary stenting: response variability, drug resistance, and the effect of pretreatment platelet reactivity. *Circulation*. 2003 Jun 17;107(23):2908–13.
12. Serebruany VL, Steinhubl SR, Berger PB, Malinin AI, Bhatt DL, Topol EJ. Variability in platelet responsiveness to clopidogrel among 544 individuals. *J Am Coll Cardiol*. 2005 Jan 18;45(2):246–51.
13. Köklü E, Yüksel İÖ, Bayar N, Arslan Ş. Is Acute Carotid Artery Stent Thrombosis an Avoidable Complication? *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2015 Oct;24(10):2219–22.
14. Sussman ES, Jin M, Pendharkar AV, Pulli B, Feng A, Heit JJ, et al. Dual antiplatelet therapy after carotid artery stenting: trends and outcomes in a large national database. *J Neurointerv Surg*. 2021 Jan;13(1):8–13.
15. Akbari SH, Reynolds MR, Kadkhodayan Y, Cross DT, Moran CJ. Hemorrhagic complications after prasugrel (Effient) therapy for vascular neurointerventional procedures. *J Neurointerv Surg*. 2013 Jul;5(4):337–43.
16. Nakagawa I, Park HS, Wada T, Yokoyama S, Yamada S, Motoyama Y, et al. Efficacy of cilostazol-based dual antiplatelet treatment in patients undergoing carotid artery stenting. *Neurol Res*. 2017 Aug;39(8):695–701.
17. Sakai N, Yamagami H, Matsubara Y, Ezura M, Hyodo A, Matsumaru Y, et al. Prospective registry of carotid artery stenting in Japan--investigation on device and antiplatelet for carotid artery stenting. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2014 Jul;23(6):1374–84.

18. Barkat M, Hajibandeh S, Hajibandeh S, Torella F, Antoniou GA. Systematic Review and Meta-analysis of Dual Versus Single Antiplatelet Therapy in Carotid Interventions. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2017 Jan;53(1):53–67.
19. Nieswandt B, Pleines I, Bender M. Platelet adhesion and activation mechanisms in arterial thrombosis and ischaemic stroke. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2011;9(s1):92–104.
20. Bertrand ME, Legrand V, Boland J, Fleck E, Bonnier J, Emmanuelson H, et al. Randomized multicenter comparison of conventional anticoagulation versus antiplatelet therapy in unplanned and elective coronary stenting. The full anticoagulation versus aspirin and ticlopidine (fantastic) study. *Circulation*. 1998 Oct 20;98(16):1597–603.
21. Urban P, Macaya C, Rupprecht HJ, Kiemeneij F, Emanuelsson H, Fontanelli A, et al. Randomized evaluation of anticoagulation versus antiplatelet therapy after coronary stent implantation in high-risk patients: the multicenter aspirin and ticlopidine trial after intracoronary stenting (MATTIS). *Circulation*. 1998 Nov 17;98(20):2126–32.
22. Leon MB, Baim DS, Popma JJ, Gordon PC, Cutlip DE, Ho KK, et al. A clinical trial comparing three antithrombotic-drug regimens after coronary-artery stenting. Stent Anticoagulation Restenosis Study Investigators. *N Engl J Med*. 1998 Dec 3;339(23):1665–71.
23. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Horvath I, Keltai M, Herrman JPR, et al. Intensive oral antiplatelet therapy for reduction of ischaemic events including stent thrombosis in patients with acute coronary syndromes treated with percutaneous coronary intervention and stenting in the TRITON-TIMI 38 trial: a subanalysis of a randomised trial. *Lancet*. 2008 Apr 19;371(9621):1353–63.
24. Steg PG, Harrington RA, Emanuelsson H, Katus HA, Mahaffey KW, Meier B, et al. Stent thrombosis with ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes: an analysis from the prospective, randomized PLATO trial. *Circulation*. 2013 Sep 3;128(10):1055–65.
25. Coughlan JJ, Aytakin A, Lahu S, Ndrepepa G, Menichelli M, Mayer K, et al. Ticagrelor or Prasugrel for Patients With Acute Coronary Syndrome Treated With Percutaneous Coronary Intervention: A Prespecified Subgroup Analysis of a Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol*. 2021 Oct 1;6(10):1121–9.
26. Guan W, Lu H, Yang K. Choosing between ticagrelor and clopidogrel following percutaneous coronary intervention: A systematic review and Meta-Analysis (2007-2017). *Medicine (Baltimore)*. 2018 Oct;97(43):e12978.
27. Claassens DMF, Bergmeijer TO, Vos GJA, Hermanides RS, van 't Hof AWJ, van der Harst P, et al. Clopidogrel Versus Ticagrelor or Prasugrel After Primary Percutaneous Coronary Intervention According to CYP2C19 Genotype: A POPular Genetics Subanalysis. *Circ Cardiovasc Interv*. 2021 Apr;14(4):e009434.
28. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Montalescot G, Ruzyllo W, Gottlieb S, et al. Prasugrel versus Clopidogrel in Patients with Acute Coronary Syndromes. *New England Journal of Medicine*. 2007 Nov 15;357(20):2001–15.
29. Zhong PY, Shang YS, Bai N, Ma Y, Niu Y, Wang ZL. Efficacy and Safety of Very Short-Term Dual Antiplatelet Therapy After Drug-Eluting Stents Implantation for Acute Coronary Syndrome: A

Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *Front Cardiovasc Med*. 2021;8:660360.

30. Khan SU, Singh M, Valavoor S, Khan MU, Lone AN, Khan MZ, et al. Dual Antiplatelet Therapy After Percutaneous Coronary Intervention and Drug-Eluting Stents. *Circulation*. 2020 Oct 7;142(15):1425–36.
31. Bueno H, Byrne RA, Collet JP, Costa F, Jeppsson A, Kastrati A, et al. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS. :48.
32. Howard DPJ, Gaziano L, Rothwell PM. Risk of stroke in relation to degree of asymptomatic carotid stenosis: a population-based cohort study, systematic review, and meta-analysis. *Lancet Neurol*. 2021 Mar;20(3):193–202.
33. Lioutas VA, Ivan CS, Himali JJ, Aparicio HJ, Leveille T, Romero JR, et al. Incidence of Transient Ischemic Attack and Association With Long-term Risk of Stroke. *JAMA*. 2021 Jan 26;325(4):373–81.
34. Amarenco P, Lavallée PC, Monteiro Tavares L, Labreuche J, Albers GW, Abboud H, et al. Five-Year Risk of Stroke after TIA or Minor Ischemic Stroke. *New England Journal of Medicine*. 2018 Jun 7;378(23):2182–90.
35. Gensicke H, van der Worp HB, Nederkoorn PJ, Macdonald S, Gaines PA, van der Lugt A, et al. Ischemic Brain Lesions After Carotid Artery Stenting Increase Future Cerebrovascular Risk. *J Am Coll Cardiol*. 2015 Feb 17;65(6):521–9.
36. Faught RWF, Satti SR, Hurst RW, Pukenas BA, Smith MJ. Heterogeneous practice patterns regarding antiplatelet medications for neuroendovascular stenting in the USA: a multicenter survey. *J Neurointerv Surg*. 2014 Dec;6(10):774–9.
37. Paez Espinosa EV, Murad JP, Khasawneh FT. Aspirin: Pharmacology and Clinical Applications. *Thrombosis*. 2012;2012:173124.
38. Cai G, Zhou W, Lu Y, Chen P, Lu Z, Fu Y. Aspirin resistance and other aspirin-related concerns. *Neurol Sci*. 2016 Feb;37(2):181–9.
39. Sugunaraj JP, Palaniswamy C, Selvaraj DR, Chaitanya Arudra SK, Sukhija R. Clopidogrel resistance. *Am J Ther*. 2010 Apr;17(2):210–5.
40. Dorsam RT, Kunapuli SP. Central role of the P2Y₁₂ receptor in platelet activation. *J Clin Invest*. 2004 Feb 1;113(3):340–5.
41. Abacı O, Kılıçkesmez KO. Aspirin resistance: Where are we now? *Anadolu Kardiyol Derg*. 2013 Jun;13(4):370–3.
42. Dupont AG, Gabriel DA, Cohen MG. Antiplatelet therapies and the role of antiplatelet resistance in acute coronary syndrome. *Thromb Res*. 2009 May;124(1):6–13.
43. Fifi JT, Brockington C, Narang J, Leesch W, Ewing SL, Bennet H, et al. Clopidogrel resistance is associated with thromboembolic complications in patients undergoing neurovascular stenting. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2013 Apr;34(4):716–20.

44. Gurbel PA, Tantry US. Clopidogrel resistance? *Thromb Res.* 2007;120(3):311–21.
45. Nijjer SS, Davies JE, Francis DP. Quantitative comparison of clopidogrel 600 mg, prasugrel and ticagrelor, against clopidogrel 300 mg on major adverse cardiovascular events and bleeding in coronary stenting: synthesis of CURRENT-OASIS-7, TRITON-TIMI-38 and PLATO. *Int J Cardiol.* 2012 Jul 12;158(2):181–5.
46. Vyas A, El Accaoui R, Blevins A, Karrowni W. Outcome comparison of 600 mg versus 300 mg loading dose of clopidogrel for patients with ST-elevation myocardial infarction: a meta-analysis. *Postgrad Med.* 2014 Sep;126(5):176–86.
47. Angiolillo DJ, Suryadevara S, Capranzano P, Bass TA. Prasugrel: a novel platelet ADP P2Y12 receptor antagonist. A review on its mechanism of action and clinical development. *Expert Opin Pharmacother.* 2008 Nov;9(16):2893–900.
48. Koo MH, Nawarskas JJ, Frishman WH. Prasugrel: a new antiplatelet drug for the prevention and treatment of cardiovascular disease. *Cardiol Rev.* 2008 Dec;16(6):314–8.
49. Capodanno D, Dharmashankar K, Angiolillo DJ. Mechanism of action and clinical development of ticagrelor, a novel platelet ADP P2Y12 receptor antagonist. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2010 Feb;8(2):151–8.
50. Goto S. Cilostazol: potential mechanism of action for antithrombotic effects accompanied by a low rate of bleeding. *Atheroscler Suppl.* 2005 Dec 15;6(4):3–11.
51. Rogers KC, Oliphant CS, Finks SW. Clinical efficacy and safety of cilostazol: a critical review of the literature. *Drugs.* 2015 Mar;75(4):377–95.
52. Takigawa T, Matsumaru Y, Hayakawa M, Nemoto S, Matsumura A. Cilostazol reduces restenosis after carotid artery stenting. *J Vasc Surg.* 2010 Jan;51(1):51–6.
53. Takayama K, Taoka T, Nakagawa H, Myouchin K, Wada T, Sakamoto M, et al. Effect of cilostazol in preventing restenosis after carotid artery stenting using the carotid wallstent: a multicenter retrospective study. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2012 Dec;33(11):2167–70.
54. Maruyama H, Takeda H, Dembo T, Nagoya H, Kato Y, Fukuoka T, et al. Clopidogrel resistance and the effect of combination cilostazol in patients with ischemic stroke or carotid artery stenting using the VerifyNow P2Y12 Assay. *Intern Med.* 2011;50(7):695–8.
55. Jeong YH, Lee SW, Choi BR, Kim IS, Seo MK, Kwak CH, et al. Randomized comparison of adjunctive cilostazol versus high maintenance dose clopidogrel in patients with high post-treatment platelet reactivity: results of the ACCEL-RESISTANCE (Adjunctive Cilostazol Versus High Maintenance Dose Clopidogrel in Patients With Clopidogrel Resistance) randomized study. *J Am Coll Cardiol.* 2009 Mar 31;53(13):1101–9.