Která kombinace duální antiagregace bude u mého pacienta v souvislosti s akutním koronárním syndromem nejlepší?

Přehled současných vědeckých poznatků a praktických doporučení

MUDr. Roman Miklík, Ph.D., MUDr. Marie Pavlušová

Interní kardiologická klinika FN Brno

Duální antiagregační léčba je spolu s koronární intervencí nejdůležitějším pilířem léčby akutního koronárního syndromu (AKS). Snižuje riziko časných i pozdních ischemických komplikací, cenou za to je ale zvýšené riziko krvácení. Po dlouhou dobu byly používány léky clopidogrel s kyselinou acetylsalicylovou (ASA). Dnes máme k dispozici také potentnější P2Y12 inhibitory prasugrel a ticagrelor, které jsou upřednostňovány před clopidogrelem ve všech doporučeních (s výjimkou nemocných s ischemickou chorobou srdeční po prodělané intervenci bez AKS). Mezi těmito léky existují farmakologické rozdíly, mají své známé kontraindikace a nebyly přímo porovnávány mezi sebou. Dle dostupných dat se jeví výhodné upřednostnit v různých klinických situacích u daného pacienta jiný lék, s ohledem na komorbiditu, typ koronárního syndromu, stanovený postup a intenzitu léčby. Také zahájení terapie a její trvání se liší v individuálních případech. Tento článek podává ucelený souhrn vědeckých poznatků i zkušeností z klinické praxe o indikacích, výhodách a nevýhodách duální antiagregace s ASA a jednotlivými inhibitory P2Y12 destičkových receptorů.

Klíčová slova: duální antiagregace, P2Y12 inhibitor, akutní koronární syndrom.

Cardiac function in hypertensive patients with metabolic syndrome and microalbuminuria

Dual antiplatelet therapy (DAT) together with coronary intervention are the cornerstone of the treatment of acute coronary syndrom (ACS). DAT decreases both acute and late ischemic complications but, on contrary, increases the risk of bleeding. The combination of acetylsalicylic acid (ASA) and clopidogrel had been used for a long time. Recently we have been given more potent P2Y12 receptor inhibitors prasugrel and ticagrelor. Current guidelines prefer these drugs in majority of the patients over clopidogrel. There are differences in pharmacology of these drugs and specific contraindications but no head to head randomized clinical trials. Having reviewed the published data, one can postulate that our patients might profit from one drug over another when respecting their comorbidities, type of acute coronary syndrom, clinical manifestation, treatment strategy and intensity. For each individual patient, time of first dose administration of DAT as well as the duration of therapy may vary. In this review, we summarize scientific data available about P2Y12 inhibitors and share our clinical experience with indications, pros and cons of combinations of ASA and novel antiplatelet agents.

Key words: dual antiplatelet therapy, P2Y12 inhibitor, acute coronary syndrom.

Úvod

Duální protidestičková léčba (DAPT) kyselinou acetylsalicylovou (ASA) a clopidogrelem byla dlouhou dobu považována za standardní

postup u pacientů s chronickou ischemickou chorobou srdeční (ICHS) léčených koronární angioplastikou (PCI) a u pacientů s akutním koronárním syndromem (AKS) léčených konzervativ-

ně, fibrinolýzou nebo intervenčním přístupem. Dle současných doporučení se délka užívání duální antiagregace ASA + clopidogrel u pacientů s chronickou stabilní ICHS odvíjí od typu

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

MUDr. Roman Miklík, Ph.D., romanmiklik@yahoo.com

Interní kardiologická klinika FN Brno, Jihlavská 20, 625 00 Brno

Cit. zkr: Interní Med. 2016; 18(4): 184–190

Článek přijat redakcí: 9. 5. 2016

Článek přijat k publikaci: 3. 6. 2016

použitého stentu: 1 měsíc u nepotahovaných stentů (BMS), až 6 měsíců u lékových stentů (DES), až 12 měsíců u biodegradabilních stentů (BVS). U nemocných s AKS je indikace užívání 12 měsíců (1–3). V případě nutnosti kombinovat duální antiagregaci s antikoagulací (u pacientů s konkomitantní umělou chlopenní náhradou, fibrilací síní nebo po prodělané tromboembolické příhodě) je nutné individuálně zvážit ischemické a krvácivé riziko a tuto takzvanou triple terapii (ASA + clopidogrel + orální antikoagulans) upravit ve smyslu zkrácení doby jejího trvání nebo modifikovat její složení.

V posledních několika letech byly vyvinuty nové perorální blokátory destičkového P2Y₁₂ receptoru – prasugrel (Efient) a ticagrelor (Brilique). Tyto léky byly porovnávány s clopidogrelem jako referenčním lékem ve svých stěžejních studiích TRITON a PLATO a prokázaly svoji vyšší účinnost v redukci ischemických příhod u pacientů s AKS (snížení incidence nefatálního srdečního infarktu, rekurentních ischemických příhod a trombózy stentu), ale také vyšší riziko závažného krvácení (4, 5). Příčinou tohoto zjištění jsou výrazné odlišnosti ve farmakokinetice (vstřebávání, metabolismus, vylučování) a farmakodynamice (mechanismus účinku) jednotlivých léků, jak je zobrazeno v tabulce 1. Hlavním nedostatkem léčby clopidogrelem je jeho relativně častá rezistence k léčbě, udávaná u 15–40 % jedinců. Příčiny jsou klinické (noncompliance pacienta, šokový stav, AKS), buněčné (např. variabilita množství P2Y₁₂ receptorů na destičkách, množství uvolňovaného ADP), genetické (polymorfizmy jaterních enzymů, zejména CYP2C19, a receptorů P2Y₁₂) a jiné (drcení tablet, četné lékové interakce). Klinickou účinnost clopidogrelu můžeme ovlivnit zvýšením úvodní dávky z 300 mg na 600 mg s následnou denní dávkou 150 mg po dobu jednoho týdne, jak bylo prokázáno u pacientů s AKS léčených PCI (6).

Ačkoli clopidogrel je nadále nejrozšířenějším blokátorem destičkového receptoru P2Y₁₂ pro adenosindifosfát (ADP) na světě a zůstává jediným doporučeným lékem v případě elektivní PCI u pacientů s chronickou ICHS, v případě AKS pacientů jeho využití v České republice výrazně klesá a je nahrazován potentnějším prasugrelem nebo ticagrelorem. Indikace obou léků jsou podobné, a dokud nebudou ukončeny a zveřejněny výsledky studií ISAR-REACT 5 (NCT01944800) a české Prague 18 (nábor ukončen 22. 4. 2016),

kteří přímo randomizovaně srovnávají tyto léky navzájem u nemocných s AKS, volba léku je v rukou intervenčního kardiologa nebo ošetřujícího lékaře, který o jedince s akutním srdečním infarktem v nemocnici pečuje. Při rozhodování hrají důležitou úlohu platná doporučení, výsledky mezinárodních studií, také ale dostupnost daného léku, místní zvyklosti a zkušenosti lékaře. Jak tedy zvolit ten správný lék do kombinace s ASA u individuálního pacienta? Jak dlouho tuto kombinaci ponechat? Je bezpečné a účelné léky někdy „prohodit“? Ačkoli jednoznačná odpověď neexistuje, s ohledem na výsledky několika randomizovaných studií, mnoha publikovaných prací testujících laboratorní odpověď trombocytů na jednotlivé substance a výsledky souhrnných metaanalýz lze již nyní poskytnout určitý návod, který může pomoci s výběrem té nejvhodnější kombinace.

AKS bez ST elevací (nonSTEMI + nestabilní angína pectoris) – intervenční i konzervativní přístup

Do studie PLATO (ticagrelor vs clopidogrel) bylo zařazeno 11 080 pacientů s nonSTEMI AKS, z nichž 46 % podstoupilo revaskularizaci pomocí PCI a 5 % chirurgickou revaskularizaci v průběhu 10 dnů (dalších 5 %, respektive 7 % až po 10. dni od koronární příhody). Většina pacientů (74 %) byla randomizována před katetrizací, tedy užívali studiovou medikaci clopidogrel/ticagrelor předtím, než byl znám koronarografický náález. Studiový ticagrelor 180 mg sytící dávka, pokud byl pacient randomizován do této větve, byl podán bez ohledu na předlčení 300 mg clopidogrelem, který mohl být aplikován před randomizací například lékařem záchranné služby. V průběhu 12měsíčního sledování byl u nemocných užívajících ticagrelor, bez ohledu na intervenční nebo konzervativní přístup k léčbě, zaznamenán významně nižší výskyt ischemických příhod (kardiovaskulárního úmrtí o 23 %, infarktu myokardu o 14 %) i snížení počtu všech úmrtí o 24 % ve srovnání se skupinou pacientů užívajících clopidogrel. Pokud ale podrobněji analyzujeme nonSTEMI pacienty podstupující revaskularizaci (PCI nebo bypassovou operaci), zjistíme, že mezi oběma skupinami není významný rozdíl ve výskytu ischemických příhod (i když trend ve prospěch ticagreloru je patrný). Klinicky významných krvácení, která nesouvisí

s bypassovou operací, je ve větvi s ticagrelorem o 14 % více (7).

Ve studii TRITON TIMI 38 (prasugrel vs. clopidogrel), která byla publikována o 2 roky dříve, splňovalo kritéria nonSTEMI nebo nestabilní anginy pectoris (NAP) 10 074 pacientů. Na rozdíl od nemocných ve studii PLATO, pacienti v této studii nemohli být předlčeni clopidogrelem před randomizací, téměř všichni (99,1 %) podstoupili urgentní PCI (pouze 0,3 % byli revaskularizováni chirurgicky), a hlavně všichni jedinci dostali sytící dávku studiové medikace (prasugrel 60 mg vs. clopidogrel 300 mg) až po provedené koronarografii, tedy se znalostí koronárního nálezu indikujícího PCI. Design a postup léčby ve studii TRITON tedy více připomíná běžnou klinickou praxi než studie Plato – časná revaskularizace naprosté většiny pacientů s nonSTEMI AKS. Studie TRITON nám jasně definovala subpopulaci pacientů, pro které je prasugrel nevhodný, zejména zvýšením rizika závažného krvácení: pacienti pod 60 kg váhy nebo starší 75 let. U nemocných s předchozí mozkovou příhodou je kontraindikován (4, 8). Při respektování těchto omezení zjistíme, že nemocní ve studii TRITON užívající prasugrel po dobu 12 měsíců od nonSTE koronární příhody měli o 21 % nižší riziko ischemických příhod, o 57 % snížené riziko trombózy ve stentu, dokonce i významně nižší riziko mozkové příhody, a to vše bez zvýšení incidence velkého nebo fatálního krvácení ve srovnání s těmi, kteří užívali clopidogrel (9).

Vzhledem k tomu, že studie TRITON neposkytla data ohledně konzervativní léčby AKS pacientů, byla provedena randomizovaná studie TRILOGY ACS. Ta srovnávala léčbu prasugrelem 10 mg (u pacientů nad 75 let redukována na 5 mg denně) oproti clopidogrelu 75 mg denně po dobu až 30 měsíců u nonSTEMI pacientů, kteří sice mohli podstoupit diagnostickou koronarografii potvrzující ICHS, ale nebyli indikováni k žádné intervenci. V celé studiové populaci nebyl zjištěn významný rozdíl ve výskytu kardiovaskulárního úmrtí, infarktu myokardu nebo mozkové příhody (trend ve prospěch prasugrelu), ale ani v incidenci závažného krvácení mezi skupinami. Pacienti mladší 75 let měli méně recidiv ischemických komplikací (10). Důležité je následné zjištění, že samotný průkaz koronární nemoci, tedy provedená koronarografie u pacientů s bolestmi na hrudi a pozitivním troponinem, dokáže odlišit ty pacienty, kteří

Obr. 1. Doporučení pro vzájemný převod orálních a intravenózních P2Y12 inhibitorů; nahoře – mezi perorálními inhibitory, dole – mezi intravenózním cangrelorem a perorálními inhibitory; upraveno dle Rollini F et al. (29)

následně profitují z duální protidestičkové léčby. U těch pacientů, kteří jsou starší, převážně ženy, kardiálně selhávající při přijetí, s vyšším rizikem krvácení a horšími ledvinovými funkcemi, je katetrizace indikována méně často, tedy nemocní obdrží duální antiagregaci ve velkém procentu zbytečně, kdy se v případě bolesti na hrudi jedná o sekundární elevaci troponinu v rámci jiného než akutního koronárního postižení. Máme-li průkaz významné aterosklerózy koronárních tepen, poté i bez provedené intervence prasugrel oproti clopidogrelu snižuje výskyt srdečního infarktu o 26 % a mozkové příhody o 70 % u pacientů s AKS bez ST elevací (11).

Lze tedy shrnout, že nonSTEMI AKS pacienti intervenčně i konzervativně léčení profitují z obou novějších P2Y12 inhibitorů a jejich upřednostnění před clopidogrelem je opodstatněné. U pacientů předléčených clopidogrelem, s neznámým koronarografickým nálezem nebo anamnézou ischemické mozkové příhody lze upřednostnit ticagrelor. Naopak prasugrel je nutné podat až po provedené koronarografii, kdy máme průkaz významné aterosklerózy koronárních tepen a preferujeme intervenční řešení pomocí PCI. V takovém případě výrazně sníží-

me riziko ischemických příhod při srovnatelné četnosti klinicky významného krvácení, které se vyskytuje při terapii clopidogrelem.

AKS s ST elevacemi (STEMI)

V obou studiích byly plánovaně hodnoceny i subpopulace jedinců se STEMI AKS (PLATO 7 544 pacientů, TRITON 3 534 pacientů). Ani u jednoho z léků nebylo zjištěno vyšší riziko krvácení ve srovnání s clopidogrelem. V případě prasugrelu byla zjištěna významná redukce většiny ischemických nežádoucích příhod, a to jak v průběhu prvních 30 dnů, tak i po 15 měsících sledování. Ticagrelor sice snížil výskyt srdečního infarktu o 20 % v průběhu 9měsíčního sledování, ale zvýšil riziko mozkové příhody o 63 %. Oba léky snížily riziko trombózy v nelékových (bare-metal) stentech, ale prasugrel výrazně i v dnes dominujících lékových (drug-eluting) stentech (o 47 %) (12, 13). V obou studiích pacienti dostávali první dávku léku před katetrizací, což je u prasugrelu důležitá změna oproti postupu u nonSTEMI pacientů. V nedávno publikované metaanalýze byl prokázán mortalitní benefit pouze kombinace ASA + prasugrel u STEMI pacientů (14). Oba léky je tedy možné použít, ale pra-

sugrel se v této indikaci zdá nejvýhodnější a měl by být v kombinaci s ASA upřednostňován. Proto získal na konci roku 2013 indikaci zvýšené úhrady od pojišťoven za předpokladu, že se jedná a) o trombózu ve stentu při léčbě clopidogrelem nebo b) intervenci v kritické lokalitě (kmen levé věnčité tepny, difuzní bifurkační léze) nebo c) nebylo dosaženo optimálního umístění stentu. S vyjádřením ohledně indikace zvýšené úhrady prasugrelu by měl pacient odejít z nemocnice.

Pacienti s AKS indikovaní k chirurgické revaskularizaci (CABG)

Ve studii Plato podstoupilo CABG 1 899 pacientů (10 %), z nichž většina do 7 dnů od první studiové dávky léku. Kardiovaskulární i celková mortalita byla ve skupině léčené ticagrelorem snížena o 50 % bez zvýšení krvácení v souvislosti s CABG procedurou ve srovnání se skupinou užívající clopidogrel. Nejvyšší redukce v mortalitě bylo dosaženo v ticagrelorové větvi při užití poslední dávky 1–4 dny před operací (až 75% snížení 12měsíční mortality!) (15). Podobné výsledky pochází i ze švédské observační studie, kdy vysazení ticagreloru

Tab. 1. Základní farmakologické údaje o inhibitech receptorů P2Y12

	Clodidogrel	Prasugrel	Ticagrelor	Cangrelor
Chemický název	Thienopyridin	Thienopyridin	Cyclopentyl-triazolopyrimidin	Stabilizovaný ATP analog
Aplikace	Perorální	Perorální	Perorální	Intravenózní
Dávkování	LD 300–600 mg MD 1× 75 mg	LD 60 mg MD 1× 10 mg	LD 180 mg MD 2× 90 mg	LD 30 µg/kg MD 4 µg/kg/min
Redukce dávky	Ne	Ano, MD 1× 5 mg, pokud hmotnost < 60 kg, nebo věk > 75 let	Ne	Ne
Blokáda P2Y12	Irreverzibilní	Irreverzibilní	Reverzibilní	Reverzibilní
Typ vazby na P2Y12	Kompetitivní	Kompetitivní	Nekompetitivní	???
Metabolická aktivace nutná (prodrug)	Ano, velmi variabilní hepatální konverze	Ano, relativně stálá hepatální konverze	Ne, ale metabolit je také aktivní	Ne
Nástup účinku	2–8 h	0,5–4 h	0,5–4 h	2 min
Trvání účinku	3–10 dnů	7–10 dnů	3–5 dnů	1–2 hod
Vysazení před operací	5 dnů	7 dnů	5 dnů	1 hod
Poločas aktivní substance	30–60 min	30–60 min	6–12 hod	5–10 min
Dominantní vylučování	Renální 50 % Žlučí do stolice 46 %	Renální 70 %	Žlučí do stolice	Renální 60 % Žlučí do stolice 35 %
Lékové interakce s léky na CYP 450	CYP 2C19, 3A4, 2B6	Ne	CYP 3A4, 3A5	Ne
Interakce s P-gp	Ano	Ne	Ano (slabě)	Ne
Kontraindikace	Těžká hepatopatie	Předchozí CMP Těžká hepatopatie	Předchozí hCMP Středně těžká hepatopatie	Předchozí CMP

ATP – adenosinotriposfát; CMP – cévní mozková příhoda (jakákoli); CYP – jaterní cytochrom; hCMP – hemoragická mozková příhoda; LD – sytící dávka (loading dose); MD – udržovací dlouhodobá denní dávka (maintenance dose); P-gp – stěvný transportní glykoprotein P; P2Y12 – cílový destičkový receptor P2Y12

3 dny před operací nezvyšovalo riziko krvácení oproti clopidogrelu (16). Tyto pozitivní výsledky byly vzaty na zřetel a ticagrelor získal zvýšenou indikaci k úhradě pojišťovnami pro nemocné, kteří v rámci AKS zahájí léčbu ticagrelorem a podstoupí CABG operaci s přerušením léku na maximálně 7 dnů před výkonem. Ticagrelor je poté navrácen do medikace co nejdříve na dobu 12 měsíců.

Pacientů, kteří užili alespoň 1 dávku studiového léku ve studii TRITON a podstoupili následně CABG operaci, bylo 346. V první publikaci studie TRITON je uvedeno 4,7násobné zvýšení rizika velkého krvácení spojeného s CABG procedurou u pacientů užívajících předoperačně prasugrel oproti clopidogrelu. Nicméně při podrobné analýze zjistíme, že počet jednotek transfundované krve byl v obou skupinách stejný při zvýšeném odpadu do drénů o cca 150–200 ml v prasugrelové větvi. Nejdůležitějším zjištěním je ale výrazná redukce rizika mortality o 75 % u nemocných užívajících prasugrel v průběhu celé studie, tedy zvládnutelná zvýšená krvácivost v průběhu operace nesnížila jeho pozitivní efekt oproti clopidogrelu (17).

Není tedy jisté chybou poslat pacienta s nasazeným prasugrelem na CABG operaci, a to ani v akutním režimu do 5 dnů od vysazení medikace, pokud to stav nemocného vyžaduje, ale dle dostupných dat je bezpečnější (i když stejně

účinné) u pacientů s AKS a nutnou chirurgickou revaskularizací indikovat ticagrelor.

Pacienti s AKS a diabetem mellitem

Pacienti s cukrovkou a AKS jsou ve vyšším riziku rekurentních ischemických příhod. Mají častěji zastoupené rizikové faktory, větší rozsah aterosklerotického postižení, vyšší prozánětlivou a trombogenní aktivitu, častější rezistenci vůči clopidogrelu. Je tedy žádoucí využívat intenzivnější antitrombotickou a antiagregační terapii.

Ve studii Plato bylo ticagrelorem dosaženo významného snížení primárního kombinovaného ischemického ukazatele (kardiovaskulární úmrtí/infarkt myokardu/mozková příhoda) u subpopulace nediabetiků, zatímco u diabetiků byl pouze statistický trend ke snížení tohoto primárního cíle, nehlédě na zvolenou strategii léčby (konzervativní nebo intervenční). U těžších diabetiků (GlyHbA1C > 6 %) bylo snížení ischemických komplikací i celkové mortality léčbou ticagrelorem významné (o 20 %, resp. 22 %), bez zvýšení rizika krvácení oproti clopidogrelové skupině (18).

Diabetici užívající prasugrel na tom byli ve všech ohledech lépe než jedinci randomizovaní k léčbě clopidogrelem. Výskyt sledovaných ischemických komplikací byl prasugrelem snížen významně nejen u nediabetiků (o 14 %), ale zejména u diabetiků, a tento pozitivní efekt

narůstal s tíží diabetu (bez inzulínu o 26 %, inzulín-dependentní o 37 %). Na rozdíl od nediabetiků, u nemocných s cukrovkou prasugrel oproti clopidogrelu nezvýšil riziko velkého krvácení a celkový klinický přínos prasugrelu byl u této subpopulace nejvyšší (19).

Lze tedy shrnout, že oba léky jednoznačně zastínily clopidogrel u pacientů s vyššími hladinami glykémie a pokročilým diabetem – jsou stejně bezpečné, ale účinnější. Naše volba pro daný lék bude ovlivněna dalšími faktory, jako je manifestace onemocnění (STEMI/nonSTEMI), riziko krvácení nebo přítomná renální nedostatečnost, o kterých se zmíníme v dalších sekcích.

Pacienti s AKS a renální insuficiencí (RI)

Pacienti s renální insuficiencí mají vyšší riziko jak krvácivých, tak ischemických komplikací. Ve studii PLATO pokles clearance kreatininu o každých 5 ml/min/1,73 m² povrchu těla znamenal zvýšení rizika ischemických komplikací o 12 %, celkové mortality o 19 %, infarktu myokardu o 8 %, mozkové příhody o 11 % a velkého krvácení o 4 %. U pacientů s RI (clearance kreatininu < 60 ml/min) užívajících ticagrelor bylo zjištěno významně nižší riziko ischemických komplikací (o 23 %) i celkové mortality (o 28 %) oproti nemocným na clopidogrelu, bez zvýšení rizika krvácení. Dokonce byl vyjádřen lineární trend ve snižování rizika primárních ischemických

Tab. 2. Doporučení pro volbu optimálního perorálního P2Y12 inhibitoru pro jednotlivé klinické manifestace ischemické choroby srdeční, s ohledem na přidružené komorbidity pacienta; míra doporučení je vyjádřena křížky: + nejméně doporučen, ale lze použít, ++ lze s výhodou použít, +++ lék je upřednostněn oproti ostatním

Klinická indikace pro P2Y12 perorální inhibitor	Clopidogrel	Prasugrel	Ticagrelor
Elektivní PCI	+++		
AKS konzervativně	+	++ (po SKG)	++
nonSTEMI AKS PCI plánována	+	++	++
■ Clopidogrel pre-load	+	++ (lze switch)	++
■ Clopidogrel naíve	+	++	++
■ Urgentní CABG nepravděp. (low risk)	+	++ (poSKG)	++
■ Urgentní CABG pravděpod. (high risk)	+		++
STEMI AKS (včetně trombózy stentu)	+	+++	++
AKS + RI	+	+	++
AKS + diabetes mellitus	+	+++	++
AKS + předchozí ischemická CMP/TIA	+		++
AKS + předchozí intrakraniální krvácení	+++		
AKS + nutnost trvalé antikoagulace	+++		(studie probíhají)
AKS starší 75 let nebo hmotnost pod 60 kg	++	+ (1x 5 mg denně)	++

AKS – akutní koronární syndrom; CABG – aorto-koronární bypass; CMP – cévní mozková příhoda; nonSTEMI AKS – akutní koronární syndrom bez elevací úseku ST; PCI – perkutánní koronární intervence; RI – chronická renální insuficience; SKG – selektivní koronarografie; STEMI AKS – akutní koronární syndrom s elevací úseku ST; TIA – tranzitorní ischemická ataka

ukazatelů při terapii ticagrelorom při zhoršujících se renálních funkcích mezi hodnotami 100 ml/min a 30 ml/min (20). Podrobná data při terapii prasugrelem nebyla publikována. Ze 1 491 nemocných s RI mělo nežádoucí ischemickou komplikaci 7,9% vs. 6,4% při terapii clopidogrelem, resp. prasugrelem, ale tento pozitivní trend byl vyvážen trendem k vyšší incidenci velkého krvácení. Jedna práce srovnávala laboratorní účinnost prasugrelu u pacientů s end-stage RI se zdravými jedinci a došla k závěru, že potlačení aggregability destiček bylo stejné u zdravých dobrovolníků, jedinců se střední RI a u nemocných s end-stage RI, a to i přes sníženou koncentraci účinného metabolitu v krvi u end-stage pacientů (21). Klinický přínos prasugrelu u pacientů s AKS a RI oproti clopidogrelu zatím nebyl prokázán (publikován), tedy ticagrelor by měl být upřednostněn. Nutno dodat, že nemocní v dialyzačním programu nebyli do studií zařazováni. I když existují data o dostatečné inhibici trombocytů u těchto nemocných, nelze využití nových P2Y12 inhibitorů doporučit vzhledem k nedostatku informací o bezpečnosti takového postupu. Příkladíme se k využívání clopidogrelu u těchto nemocných, ale naše doporučení vychází jen z klinických zkušeností.

Pacienti s AKS a vysokým rizikem krvácení

Jak prasugrel, tak ticagrelor jsou v inhibici agregace destiček mnohem účinnější než

clopidogrel. S tím samozřejmě narůstá i riziko krvácení. Ve studii PLATO byla velká krvácení (nesouvisející s CABG) častější v ticagrelorové větvi o cca 20 %. Nebyl zaznamenán vliv předchozí ischemické mozkové příhody, RI, nízké hmotnosti nebo věku na zvýšení rizika krvácení. Ve studii TRITON bylo u nemocných v prasugrelorové větvi o cca 30 % více velkých krvácení než ve větvi s clopidogrelem. Z této studie ale vyplynulo ponaučení a dnes víme, že opatrnosti je třeba u pacientů pod 60 kg hmotnosti a starších 75 let – zde je doporučena redukce udržovací dávky prasugrelu na 5 mg denně. Pacienti s historií ischemické nebo krvácivé mozkové příhody prasugrel užívat nesmí. Při dodržování těchto pravidel, jak bylo prokázáno analýzami post-hoc i následnou studií TRILOGY ACS, riziko krvácení při prasugrelu snížíme na stejnou úroveň jako při terapii clopidogrelem. Nejčastější lokalitou krvácení je gastrointestinální trakt. Toto krvácení je do značné míry preventabilní při užívání inhibitorů protonové pumpy, se kterými nedochází na rozdíl od clopidogrelu k farmakokinetické interakci a oslabení antiagregačního účinku. Předchozí hemoragická mozková příhoda je kontraindikací i pro ticagrelor. V případech, kdy nemůžeme použít ani jeden novější P2Y12 inhibitor, a u „křehkých“ (tzv. frail) pacientů, nemocných s nedávným krvácením apod., je vhodnou volbou clopidogrel, buď v kombinaci s ASA, nebo jen v monoterapii.

Pacienti s AKS nebo chronickou ICHS léčení PCI a nutnosti antikoagulační terapie

Nemocní s konkomitantní fibrilací síní, nahrazenou chlopní nebo tromboembolickou nemocí vyžadují trvalou antikoagulaci warfarinem nebo novějším antikoagulans ze skupiny přímých inhibitorů trombinu (dabigatran) nebo faktoru Xa (rivaroxaban, apixaban, edoxaban). V platných doporučeních je dnes jediným uznávaným P2Y12 inhibitorem do kombinace s antikoagulační terapií clopidogrel. Management léčby se odvíjí od ischemického a krvácivého rizika daného pacienta, manifestace ischemické choroby a typu použitého stentu (22). Prasugrel ani ticagrelor nejsou do kombinace s antikoagulací dnes doporučeny, i když studie u nemocných s fibrilací síní po prodělané recentní PCI probíhají.

Ucelený přehled na základě dostupných dat o tom, pro které nemocné je nejvhodnější volbou ticagrelor, prasugrel nebo clopidogrel, zobrazuje tabulka 2.

Kdy aplikovat 1. dávku (sytlící) blokátoru P2Y12 receptoru u pacienta s ICHS?

I když neexistuje žádný důkaz, panuje všeobecná shoda expertů, že kyselinu acetylsalicylovou v dávce 150–300 mg je nutné užít co nejdříve, tedy polkne sám pacient při vzniku symptomů AKS nebo perorálně či intravenózně aplikuje lékař záchranné složky. V případě P2Y12 blokátorů je odpověď nadále nejednoznačná. U chronických ischemiků se stabilní koronární nemocí je nástup účinku antiagregace rychlejší než u pacientů s nonSTEMI a STEMI (zde nejpomalejší), u kterých je ovlivněna rychlost vstřebávání nebo metabolické aktivace současnou konkomitantní medikací (např. opiáty, sedace), terapeutickou hypotermií, celkovým stavem (hypotenze, šok, jaterní měštnání) nebo třeba i nemožností tablety užít.

U pacientů se suspektní chronickou ICHS podstupující elektivní diagnostickou koronarografii nemá předléčení clopidogrelem velký význam, naopak zvýšíme riziko krvácení, jak bylo prokázáno například v české studii PRAGUE 8 (23), ale i v souhrnné metaanalýze ACTION. V případě elektivní PCI je samozřejmě předléčení clopidogrelem indikováno, s úvodním bolusem 300–600 mg.

Nedávno byly dokončeny 2 studie, které se zabývaly předléčením P2Y12 inhibitory u AKS. Ve studii ACCOAST, která byla předčasně ukončena, nebyl zjištěn benefit ve smyslu redukce ischemických komplikací u nemocných s non-STEMI AKS, kteří obdrželi předléčení 30 mg prasugrelu 4 hodiny před angiografií. Tito nemocní měli významně vyšší incidenci závažného krvácení oproti těm, kteří užili celou sytící dávku 60 mg prasugrelu (nebo dalších 30 mg prasugrelu v předléčené skupině) až po katetrizaci se znalostí koronárního nálezu. Metaanalýza studií s clopidogrelem nepotvrdila přínos předléčení u non-STEMI AKS pacientů, bez ohledu na zvolený intervenční nebo konzervativní přístup, naopak poukázala na 30–40% zvýšení rizika krvácení (24). Ticagrelor je dle výsledků studie PLATO možno podat před znalostí koronografického nálezu v případě non-STEMI AKS, nicméně tato studie neodpovídá na otázku, zda je první dávku ticagreloru nejvýhodnější aplikovat při prvním kontaktu s pacientem, po příjezdu do nemocnice, na katetrizačním sále před a nebo až po provedené koronarografii.

Ve studii ATLANTIC zkoumající vliv předléčení ticagrelem při prvním kontaktu s nemocným se STEMI AKS oproti podání první dávky na katetrizačním sále (průměrný časový rozdíl mezi těmito modalitami byl 31 minut) nebyl prokázán rozdíl v klinické účinnosti mezi těmito dvěma možnými postupy. Ve skupině s časným podáním ticagreloru při prvním kontaktu s nemocným bylo v průběhu 30 dnů zaznamenáno méně trombóz ve stentu (2 vs. 11 případů) (25). Ze studie TRITON máme zkušenosti s předléčením prasugrelem u STEMI pacientů, ale pouze u cca 500 nemocných. Většina STEMI pacientů, podobně jako v případech non-STEMI AKS, obdržela sytící dávku studiové medikace až po provedené katetrizaci. Nejvíce znalostí pochází ze starších studií s clopidogrelem, které potvrzují benefity časného předléčení u STEMI pacientů, ale svým designem jsou pro dnešní „perakutně intervenční“ klinickou praxi obsolentní.

Své místo si na poli předléčení a intervencí nachází také intravenózní reverzibilní P2Y12 inhibitor cangrelor, dosud v ČR nedostupný, ale již schválený Evropskou lékovou agenturou (leden 2016). Byl zkoumán u pacientů podstupujících PCI v různých klinických situacích a metaanalýza jeho studií prokázala pozitivní efekt v redukci ischemických cílů oproti clo-

pidogrelu, se současným nárůstem klinicky nevýznamných (malých) krvácení (26). Jeho výhoda, zejména u vysoce rizikových nemocných, spočívá v okamžité a účinné inhibici agregace destiček po jeho nitrožilním podání a také v krátkém poločase účinku (tabulka 1), což je optimální pro překrytí doby do nástupu efektu perorálních inhibitorů, které je možno podat konkomitantně nebo po ukončení infuze cangreloru. Těchto vlastností lze využít například u nemocných s výhledem kardiochirurgické operace, u komatózních pacientů s nemožností spolknout tablety nebo u diagnosticky nejasných stavů, kdy podání sytící dávky perorálního P2Y12 blokátoru je rizikové (EKG změny u plicní embolie, gastrointestinálního krvácení, mozkového krvácení apod.).

Tuto problematiku tedy nelze se současnými znalostmi jednoduše shrnout. Naše doporučení stran P2Y12 blokátorů jsou následující: 1/ před diagnostickou katetrizací běžně nepředléčovat (ale ASA do medikace nasadit!), 2/ před elektivní PCI clopidogrel 300–600 mg alespoň 6 hodin před výkonem, 3/ v případě non-STEMI AKS před zamýšlenou časnou intervencí spíše nepředléčovat, v případě odložené intervence za více jak 24 hodin předléčit, 4/ u STEMI pacientů s jasnými příznaky, anamnézou vzniku a EKG změnami předléčit při prvním kontaktu s pacientem, v ostatních případech nepředléčovat.

Jak dlouho duální antiagregaci po AKS indikovat?

Dle platných evropských doporučení pro STEMI i non-STEMI AKS je doporučena délka užívání duální antiagregace po dobu 12 měsíců. Na základě publikovaných studií a metaanalýz je ale pravděpodobné, že se tato praxe změní, nebo spíše „rozvolní“. Nejzásadnější je zatím studie PEGASUS – duální antiagregace ticagrelor 60 mg nebo 90 mg 2x denně + ASA vs. placebo + ASA u pacientů 1–3 roky po předchozím infarktu myokardu (tedy u nemocných již bez indikace k DAPT dle platných doporučení) – a metaanalýza randomizovaných studií u pacientů po AKS a různou délkou užívání duální antiagregace (ASA + P2Y12 blokátor).

Ze studie PEGASUS vyplývá takový závěr, že obě dávky ticagreloru jsou stejně účinné, ta nižší ale bezpečnější při dlouhodobém užívání u chronických pacientů. Dlouhodobá DAPT s ticagrelem 2x 60 mg oproti samotné ASA

snižuje riziko ischemických komplikací (kardio-vaskulární úmrtí, infarkt myokardu, mozková příhoda) o 16 %, samotné mozkové příhody o 25 %. Daní za to je 2násobné zvýšení výskytu klinicky závažných krvácení (z 1,1 % na 2,3 %) bez ovlivnění rizika výskytu mozkových nebo smrtelných krvácení. Při podrobnější analýze zjistíme, že největší profit měli nemocní, kteří neměli DAPT vysazenou déle jak 12 měsíců. Pokud nemocný po vysazení DAPT přečkal 12 měsíců pouze na ASA bez úhony, nemá pro něj žádný význam opětovně DAPT zavádět (27).

Rozsáhlá metaanalýza Udella et al. z konce roku 2015 zahrnuje 6 studií s celkem 33 tisíci nemocnými užívajícími DAPT po různou dobu od akutního koronárního syndromu (maximum až 37 měsíců). Prodloužená DAPT nad 12 měsíců snížila riziko kardiovaskulárního úmrtí o 15 %, recidivy infarktu myokardu o 30 %, mozkové příhody o 19 % a pozdní trombózy ve stentu o 50 %, nicméně za cenu zvýšení rizika závažného, nikoli ale smrtelného, krvácení o 73 % (28).

Ze zmíněného vyplývají do klinické praxe následující závěry:

- Čím déle DAPT po AKS příhodě indikujeme, tím více ischemickým komplikacím u nemocného zabráníme, ale za cenu toho, že každý 130. pacient zažije klinicky významné krvácení.
- Pokud uvažujeme o prodloužení DAPT u pacienta po AKS za horizont 12 měsíců, je nutné zvážit jeho riziko krvácení oproti riziku ischemických příhod a DAPT buď ukončit, nebo v ní pokračovat. Opětovné preventivní zavádění P2Y12 blokátoru k ASA po předchozím vysazení (déle jak 1 rok) nemá význam.
- Doba trvání DAPT od AKS příhody lze zkrátit na 6 měsíců, pokud klinicky nutné, bez významného zvýšení ischemických komplikací.

Je možné ze zavedeného P2Y12 blokátoru přejít na jiný P2Y12 blokátor?

Za posledních 10 let bylo provedeno mnoho studií zkoumajících možnosti přechodu z jednoho léku na druhý. Nejednalo se ale o studie sledující klinické cíle v průběhu mnoha měsíců, ale o farmakodynamické studie porovnávající laboratorní parametry agregace destiček u nemocných nebo zdravých dobrovolníků po jejich vystavení různým dávkám léků v čase. Rozdíly ve farmakologii jednotlivých P2Y12

inhibitorů (reverzibilita účinku, poločas trvání účinku, lékové interakce apod.) sehrávají svoji roli i ve vzájemných interakcích při kombinování mezi sebou. Z prospektivních registrů víme, že střídání a záměna jednoho léku za jiný jsou v reálné praxi celkem běžným jevem (5–50 %), a nejsou s tím spojena nějaká zvláštní bezpečnostní rizika pro pacienta. Ve studii PLATO byl přechod z clopidogrelu na ticagrelor bezpečný a účinný. Další studie s klinickým sledováním pacientů po záměně léků probíhají, mají různé scénáře a stanovené cíle. Dle dostupných dat je možné již dnes nastínit návod, jak postupovat při přechodu z jednoho léku na jiný tak, aby byla

dosažena dostatečná inhibice krevních destiček (obrázek 1) (29).

Závěr

Duální antiagregační terapie je jedním ze základních pilířů léčby pacientů s AKS a nemocných s ICHS podstupujících koronární intervenci. Snižuje incidenci následných ischemických komplikací a trombóz ve stentu, bohužel zvyšuje riziko krvácivých příhod. Novější P2Y₁₂ inhibitory prasugrel a ticagrelor se liší ve svých farmakologických profilech a v randomizovaných studiích byly porovnány s clopidogrelem a nikoli oproti sobě (head to head). Nelze tedy jednoznačně

upřednostnit ten který lék, ale na základě publikovaných metaanalýz a výsledků laboratorních studií, bohatě diskutovaných v tomto článku, jsme vytvořili praktický návod, který respektuje klinickou manifestaci ischemické choroby srdeční, typ koronárního syndromu, komorbiditu pacienta, kontraindikace daného léku a samozřejmě i platná doporučení. Stále víme málo o optimálním načasování podání první sytící dávky P2Y₁₂ inhibitoru, délce trvání léčby duální antiagregací, klinických dopadech záměny jednoho preparátu za druhý a možnostech kombinace s novými antikoagulanciemi. S odpovědí na tyto otázky musíme vyčkat výsledků probíhajících studií.

LITERATURA

1. Members AF, Windecker S, Kolh P, et al. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J*. August 2014; ehu278. doi:10.1093/eurheartj/ehu278.
2. Roffi M, Patrono C, Collet JP, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2016;37(3):267–315. doi:10.1093/eurheartj/ehv320.
3. Members AF, Steg PG, James SK, et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2012;33(20):2569–2619. doi:10.1093/eurheartj/ehs215.
4. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, et al. Prasugrel versus Clopidogrel in Patients with Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med*. 2007;357(20):2001–2015. doi:10.1056/NEJMoa0706482.
5. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, et al. Ticagrelor versus Clopidogrel in Patients with Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med*. 2009;361(11): 1045–1057. doi:10.1056/NEJMoa0904327.
6. Investigators TC-O 7. Dose Comparisons of Clopidogrel and Aspirin in Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med*. 2010;363(10):930–942. doi:10.1056/NEJMoa0909475.
7. Lindholm D, Varenhorst C, Cannon CP, et al. Ticagrelor vs. clopidogrel in patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome with or without revascularization: results from the PLATO trial. *Eur Heart J*. April 2014;ehu160. doi:10.1093/eurheartj/ehu160.
8. EFIENT 10MG, PORTBL FLM 28X10MG, Státní ústav pro kontrolu léčiv. <http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0500600&tab=texts>.
9. Servi SD, Goedicke J, Schirmer A, Widimsky P. Clinical outcomes for prasugrel versus clopidogrel in patients with unstable angina or non-ST-elevation myocardial infarction: an analysis from the TRITON-TIMI 38 trial. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. May 2014;2048872614534078. doi:10.1177/2048872614534078.
10. Roe MT, Armstrong PW, Fox KAA, et al. Prasugrel versus Clopidogrel for Acute Coronary Syndromes without Revascularization. *N Engl J Med*. 2012;367(14): 1297–1309. doi:10.1056/NEJMoa1205512.
11. Wiviott SD, White HD, Ohman EM, et al. Prasugrel versus clopidogrel for patients with unstable angina or non-ST-segment elevation myocardial infarction with or without angiography: a secondary, prespecified analysis of the TRIOLOGY ACS trial. *Lancet Lond Engl*. 2013;382(9892): 605–613. doi:10.1016/S0140-6736(13)61451-8.
12. Steg PG, James S, Harrington RA, et al. Ticagrelor Versus Clopidogrel in Patients With ST-Elevation Acute Coronary

- Syndromes Intended for Reperfusion With Primary Percutaneous Coronary Intervention A Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO) Trial Subgroup Analysis. *Circulation*. 2010;122(21): 2131–2141. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.927582.
13. Montalescot G, Wiviott SD, Braunwald E, et al. Prasugrel compared with clopidogrel in patients undergoing percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction (TRITON-TIMI 38): double-blind, randomised controlled trial. *Lancet Lond Engl*. 2009;373(9665): 723–731. doi:10.1016/S0140-6736(09)60441-4.
14. Serebruany VL, Cherepanov V, Tomek A, Kim MH. Among antithrombotic agents, prasugrel, but not ticagrelor, is associated with reduced 30 day mortality in patients with ST-elevated myocardial infarction. *Int J Cardiol*. 2015; 195: 104–110. doi:10.1016/j.ijcard.2015.05.062.
15. Held C, Åsenblad N, Bassand JP, et al. Ticagrelor Versus Clopidogrel in Patients With Acute Coronary Syndromes Undergoing Coronary Artery Bypass Surgery: Results From the PLATO (Platelet Inhibition and Patient Outcomes) Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57(6): 672–684. doi:10.1016/j.jacc.2010.10.029.
16. Hansson EC, Jidéus L, Åberg B, et al. Coronary artery bypass grafting-related bleeding complications in patients treated with ticagrelor or clopidogrel: a nationwide study. *Eur Heart J*. 2016;37(2): 189–197. doi:10.1093/eurheartj/ehv381.
17. Smith PK, Goodnough LT, Levy JH, et al. Mortality Benefit With Prasugrel in the TRITON-TIMI 38 Coronary Artery Bypass Grafting Cohort: Risk-Adjusted Retrospective Data Analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60(5): 388–396. doi:10.1016/j.jacc.2012.03.030.
18. James S, Angiolillo DJ, Cornel JH, et al. Ticagrelor vs. clopidogrel in patients with acute coronary syndromes and diabetes: a substudy from the PLATElet inhibition and patient Outcomes (PLATO) trial. *Eur Heart J*. 2010;31(24): 3006–3016. doi:10.1093/eurheartj/ehq325.
19. Wiviott SD, Braunwald E, Angiolillo DJ, et al. Greater Clinical Benefit of More Intensive Oral Antiplatelet Therapy With Prasugrel in Patients With Diabetes Mellitus in the Trial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition With Prasugrel-Thrombolysis in Myocardial Infarction 38. *Circulation*. 2008;118(16): 1626–1636. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.108.791061.
20. James S, Budaj A, Aylward P, et al. Ticagrelor Versus Clopidogrel in Acute Coronary Syndromes in Relation to Renal Function Results From the Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO) Trial. *Circulation*. 2010;122(11):1056–1067. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.933796.

21. Small DS, Wrishko RE, Ernest II CS, et al. Prasugrel pharmacokinetics and pharmacodynamics in subjects with moderate renal impairment and end-stage renal disease. *J Clin Pharm Ther*. 2009;34(5): 585–594. doi:10.1111/j.1365-2710.2009.01068.x.
22. Lip GYH, Windecker S, Huber K, et al. Management of antithrombotic therapy in atrial fibrillation patients presenting with acute coronary syndrome and/or undergoing percutaneous coronary or valve interventions: a joint consensus document of the European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis, European Heart Rhythm Association (EHRA), European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI) and European Association of Acute Cardiac Care (ACCA) endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS) and Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS). *Eur Heart J*. 2014;35(45):3155–3179. doi:10.1093/eurheartj/ehu298.
23. Widimsky P, Motovská Z, Simek S, et al. Clopidogrel pre-treatment in stable angina: for all patients > 6 h before elective coronary angiography or only for angiographically selected patients a few minutes before PCI? A randomized multicentre trial PRAGUE-8. *Eur Heart J*. 2008;29(12): 1495–1503. doi:10.1093/eurheartj/ehn169.
24. Bellemain-Appaix A, Kerneis M, O'Connor SA, et al. Re-appraisal of thienopyridine pretreatment in patients with non-ST elevation acute coronary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2014;349: g6269. doi:10.1136/bmj.g6269.
25. Montalescot G, van 't Hof AW, Lapostolle F, et al. Prehospital Ticagrelor in ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *N Engl J Med*. 2014;371(11): 1016–1027. doi:10.1056/NEJMoa1407024.
26. Steg PG, Bhatt DL, Hamm CW, et al. Effect of cangrelor on periprocedural outcomes in percutaneous coronary interventions: a pooled analysis of patient-level data. *The Lancet*. 2013;382(9909): 1981–1992. doi:10.1016/S0140-6736(13)61615-3.
27. Bonaca MP, Bhatt DL, Cohen M, et al. Long-Term Use of Ticagrelor in Patients with Prior Myocardial Infarction. *N Engl J Med*. 2015;372(19):1791–1800. doi:10.1056/NEJMoa1500857.
28. Udell JA, Bonaca MP, Collet J-P, et al. Long-term dual antiplatelet therapy for secondary prevention of cardiovascular events in the subgroup of patients with previous myocardial infarction: a collaborative meta-analysis of randomized trials. *Eur Heart J*. 2016;37(4): 390–399. doi:10.1093/eurheartj/ehv443.
29. Rollini F, Franchi F, Angiolillo DJ. Switching P2Y₁₂-receptor inhibitors in patients with coronary artery disease. *Nat Rev Cardiol*. 2016;13(1): 11–27. doi:10.1038/nrcardio.2015.113.