Přehled protidestičkové a antikoagulační léčby po akutním infarktu myokardu

Marian Levčík, Jiří Kettner

Kardiologická klinika, IKEM, Praha

Píliřem dlouhodobé farmakoterapie u nemocných po akutním infarktu myokardu (AIM) je v současné době kombinovaná protidestičková léčba. Tu tvoří kyselina acetylsalicylová a některý z inhibitorů destičkového receptoru P2Y₁₂ – mluvíme o duální protidestičkové léčbě (DAPT dual antiplatelet therapy). Přednost je dáována novým a účinnějším preparátům, jako je ticagrelor a prasugrel, nicméně pro některé indikace je stále doporučován clopidogrel. U nemocných s indikovanou dlouhodobou antikoagulační léčbou a prodělaným infarktem myokardu je doporučována kombinace DAPT a antikoagulačního léku. Dlouho dominantní Warfarin je postupně nahrazován novými preparáty inhibující trombin či faktor Xa (NOAC – novel oral anticoagulants). Účelem tohoto sdělení je shrnutí současné doporučené dlouhodobé antitrombotické léčby po AIM a kombinace s antikoagulační léčbou v indikovaných případech.

Klíčová slova: P2Y₁₂ inhibitory, NOAC, triple therapy.

Overview of antiplatelet and anticoagulant therapy after acute myocardial infarction

Currently, combined antiplatelet therapy is the mainstay of long-term pharmacotherapy in patients after acute myocardial infarction (AMI). It consists of acetylsalicylic acid and one of the platelet P2Y₁₂ receptor inhibitors, and is referred to as dual antiplatelet therapy (DAPT). Newer and more efficacious agents, such as ticagrelor and prasugrel, are preferred; however, in some indications, clopidogrel is still recommended. Patients in whom long-term anticoagulant therapy is indicated and who have suffered a myocardial infarction are recommended to use a combination of DAPT and an anticoagulant drug. The long-dominant warfarin is gradually being replaced with novel agents inhibiting thrombin or factor Xa (NOAC – novel oral anticoagulants). The aim of this paper is to summarise the currently recommended long-term antithrombotic treatments after AIM and combinations with anticoagulant therapy where indicated.

Key words: P2Y₁₂ inhibitors, NOAC, triple therapy.

Úvod

Protidestičková i antikoagulační léčba je velmi hojně využívaná, přesto je výskyt tromboembolických příhod ve světě značný, např. ve Velké Británii zemřelo v roce 2014 z kardiovaskulárních příčin 154 tisíc lidí (1), z toho koronárních příhod bylo 69 tisíc a iktů 39 tisíc. Léčba cévních mozkových příhod je provázána nejen vysokou mortalitou, ale také morbiditou a jejím ekonomickým dopadem. Klinicky závažné krvácení v důsledku podávání antikoagulačních a protidestičkových léků je udáváno v poměrně širokém rozmezí, konkrétně u Warfarinu

z indikace fibrilace síní je to 0–6,6 % (2). Proto je důležitá znalost vlastností těchto léků, jejich indikace, kontraindikace a dávkování.

Protidestičková léčba

Kyselina acetylsalicylová (dále jen ASA) je základním protidestičkovým lékem, který ireverzibilně inhibuje cyclooxygenázu 1 a tím zabíjí aktivaci destiček. Od aktivace trombocytů se odvíjí následně i stimulace P2Y₁₂ receptoru pomocí ADP (adenosine difosfát). Na tento proces teprve navazuje vlastní agregace pomocí

receptoru IIb/IIIa. Z těchto důvodů je tedy správnější používat výraz duální protidestičková léčba (DAPT), než duální antiagregační léčba. Jedním z problémů u ASA je rezistence na tento preparát. Tu lze stanovovat laboratorně (prodloužení krvácivosti, agregometrie, močová koncentrace 11-dehydrotromboxanu B₂, atd.) a vyloučit tak pouhou noncompliance pacienta. Rezistence na ASA se popisuje v širokém rozmezí 5–45 % (3). Další častou a dobře známou komplikací je vznik žaludečního vředu při používání vyšších dávek ASA. Z lékových interakcí je třeba

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

MUDr. Marian Levčík, marian.levcik@ikem.cz

Kardiologická klinika, IKEM, Praha, Vídeňská 1 958/9, 140 21 Praha 4

Cit. zkr: Interv Akut Kardiolog 2016; 15(1): 45–50

Článek přijat redakcí: 29. 1. 2016

Článek přijat k publikaci: 10. 3. 2016

Tab. 1. ADP – P2Y12 inhibitory

	Prodrug	Tienopyridine	Vysadit před CABG	Peak efektu	Kč	Rezistence
Clopidogrel	ano	ano	5 dní	4–5h	0	ano
Prasugrel	ano	ano	7 dní	1–2h	1 500	ne
Ticagrelor	ne	ne	4–7 dní	1–2h	2 000	ne

Tab. 2. CHA2DS2 Vasc skóre

Rizikové faktory CHA2DS2 – Vasc score	Počet bodů	Celkové skóre	% trombembolických příhod za rok
Cévní mozková příhoda	2	1	0,9
Věk nad 65 let	1	2	2,9
Věk nad 75 let	2	3	4,6
Ženské pohlaví	1	4	6,7
Diabetes mellitus	1	5	10
Arteriální hypertenze	1	6	13,6
Cévní onemocnění	1	7	15,7
Selhání srdce nebo dysfunkce levé komory	1	8	15,2
Maximum	9	9	17,4

Tab. 3. HAS-BLED skóre

Rizikové faktory HAS-BLED score	Počet bodů	Celkové skóre	% krvácivých příhod za rok
Selhání ledvin	1	1	3,4
Selhání jater	1	2	4,1
Věk nad 65 let	1	3	5,8
Užívání dalších léků s rizikem krvácení	1	4	8,9
Cévní mozková příhoda	1	5	9,1
Dekompenzovaná arteriální hypertenze	1	6	Dále je riziko příliš vysoké
Užívání alkoholu (drog)	1	7	
Předchozí závažné krvácení	1	8	
Labilní INR	1	9	

zmínit tu s ibuprofenem. Ibuprofen inhibuje aktivaci destiček reverzibilně, po odeznění jeho relativně krátkého účinku již ovšem nenastoupí ireverzibilní inhibice acetylsalicylovou kyselinou, a tak je její efekt významně oslaben. V případě indikovaného kardiochirurgického výkonu se u nemocných s vysokým rizikem léčba s ASA nepřerušuje. U elektivních výkonů je léčba dočasně vysazena týden před operací.

P2Y12 inhibitory (tabulka 1)

Běžně užívanými léky této skupiny jsou clopidogrel, prasugrel a ticagrelor. Dělí se na thienopyridiny a nonthienopyridiny. Doporučení délky podávání po AIM je 12 měsíců, u stabilních nemocných a nemocných s vysokým rizikem krvácení je minimální délka podávání u BMS (bare-metal stent) měsíc, u DES (drug-eluting stent) 6 měsíců a u nové generace DES 3 měsíce (4).

Ticlopidin představuje 1. generaci thienopyridinů, problémem tohoto již překonaného preparátu je pomalý nástup účinku, délka trvání protidestičkového efektu až 10 dní, dále řada poměrně častých nežádoucích účinků, jako např. agranulocytóza, průjem, kožní exantém atd. Z běžné klinické praxe mizí.

Clopidogrel představuje 2. generaci thienopyridinů. Potíž s touto molekulou je v genetickém polymorfismu metabolismu. Tato vlastnost je důvodem případné rezistence na tento lék, proto mají být u léčby AKS (akutní koronární syndrom) upřednostňovány modernější preparáty, jako jsou prasugrel a ticagrelor. Známa je interakce s PPI (inhibitor protonové pumpy), konkrétně s omeprazolem, který významně inhibuje účinek clopidogrelu.

Prasugrel patří do 3. generace thienopyridinů. Ve srovnání s clopidogrelem se jedná o lék jistě účinnější, s rychlejším nástupem efektu, účinněji redukuje počet úmrtí z kardiovaskulárních příčin. Tyto skutečnosti vyplývají ze studie TRITON (5). Prasugrel snižuje pravděpodobnost vzniku in stent trombózy ze 2,4 % na 1,1 % oproti clopidogrelu, avšak u rizikových skupin nemocných zvyšuje riziko krvácivých komplikací, proto je kontraindikován u pacientů nad 75 let, pod 65 kg a s anamnézou cévní mozkové příhody. Lepší účinnost prasugrelu se ve studii TRITON ukazuje ve výskytu nefatálního iktu, infarktu myokardu nebo úmrtí z vaskulárních příčin, u clopidogrelu 12,1 %, u prasugrelu 9,9 %, což je tedy 2,2 % v absolutní hodnotě. Na zvýše-

nou úhradu za prasugrel mají nárok nemocní po STEMI (ST segment elevation myocardial infarction) se závažným koronárním nálezem, jako je stenóza kmene ACS (arteria coronaria sinistra – levá koronární tepna), postižení proximální části RIA (ramus interventricularis anterior) nebo mnohočetné postižení věnčitých tepen.

Ticagrelor je stejně jako prasugrel účinnější než clopidogrel, snížení celkové mortality ve studii PLATO bylo 5,9 %–4,5 % (1,4 % v absolutní hodnotě) oproti clopidogrelu (6). U smrti z vaskulárních příčin je pokles z 11,7 % na 9,8 %. Ovšem přibýlo fatálních krvácení včetně nitrolebních, u clopidogrelu 3,8 %, u ticagreloru 4,5 %. Na rozdíl od předchozích preparátů se nejedná o thienopyridin, nýbrž cyclo-pentyl-triazolo-pyrimidine a není to prodrug, ovšem nástup efektu je podobný jako u prasugrelu. Kontraindikací k podávání ticagreloru je anamnéza krvácivé CMP (cévní mozková příhoda). Opatrnosti je třeba i u pacientů s bradykardií nebo jejím rizikem, zvláště v akutní fázi AKS (zejména u akutního infarktu myokardu spodní stěny) a také u pacientů s CHOPN (chronická obstrukční pulmonální nemoc) či bronchiálním astmatem, jejichž dechové potíže se ve 2,2 % zhoršují. Přesný mechanismus těchto nežádoucích účinků není znám. Zásadní nevýhodou ticagreloru je jeho vyšší cena, téměř nulová možnost zvýšené úhrady (jen u infarktu myokardu do týdne od vysazení tohoto léku a zároveň řešení této koronární příhody aortokoronárním bypassem, což je zásadní rozdíl proti prasugrelu). Také dávkování 2x denně může snížit adherenci nemocného k léčbě. Vysazení léku před CABG je dle guidelines (4) pro NSTEMI (Non ST-segment elevation myocardial infarction) 5 dní před výkonem, dle SPC (summary of product characteristics) 7 dní.

Sytící dávka (loading dose)

Zatím je sytící dávka P2Y12 inhibitorů stále součástí ESC (European Society of Cardiology) guidelines jak pro STEMI z roku 2012 (7), tak i pro NSTEMI z roku 2015. U NSTEMI se setkáváme se situací, kdy koronarografie ukáže mnohočetné postižení věnčitých tepen, případně postižení kmene levé koronární tepny s indikací chirurgické revaskularizace (CABG). CABG je tak odložen o 5–7 dní a lze hovořit o kontraproduktivě sytící dávky P2Y12 inhibitorů. Je pravděpodobné, že se úloha loading dose v dalších guidelines pro NSTEMI změní, respektive nebude již paušálně

Tab. 4. Warfarin a jeho lékové interakce

Potencuje účinek Warfarinu	Snižuje účinek Warfarinu
Klarithromycin Cotrimoxazol	Telmisartan
Paracetamol Aspirin	Diazepam
Nesteroidní antiflogistika Alkohol	Metylprednisolon
Amiodaron Propafenon	žen-šen zelené čaje
Simvastatin fibráty	Azathioprim

doporučována. Toto tvrzení podporují hned dvě studie. Jednak ATLANTIC (8), ta ukázala, že podání ticagreloru v přednemocniční fázi STEMI je sice bezpečné, ale nikterak nezlepšuje výsledky PCI. Druhou studií je ACCOUST (9), kde byl použit prasugrel u NSTEMI, a to také v přednemocniční léčbě. Výsledky z této studie byly negativní, došlo pouze k nárůstu krvácivých příhod, proto je prasugrel pro podání bez známého koronografického nálezu kontraindikován, což je zohledněno i v guidelines z roku 2015.

Cangrelor je novější P2Y₁₂ inhibitor pro intravenózní aplikaci. Jeho účinky byly sledovány ve studii CHAMPION (10), kde byl porovnáván s clopidogrelem u pacientů při PCI. Oproti clopidogrelu je prokázána účinnější redukce ischemických příhod, bez nárůstu závažných krvácivých komplikací. Důvodem je zřejmě lepší protidestičkový efekt periprocedurálně. Cangrelor má velmi krátký biologický poločas, jen kolem 3 minut. Tento lék nám nenabízí adekvátní alternativu k ostatním ADP inhibitorům, ale jeho krátká doba účinku umožňuje vysazení až těsně před revaskularizační operací a přemostění období do operace v případech, kdy je koronografický nálezn kritický (např. stent do kmene ACS s následnou plánovanou kompletní revaskularizací chirurgicky).

Ostatní protidestičkové preparáty

Elinogrel je P2Y₁₂ inhibitor, který existuje v perorální i intravenózní formě. Studie INOVATE/PCI (11) u nemocných s plánovanou PCI (percutaneous coronary intervention) porovnávala účinnost elinogrelu a clopidogrelu. Výsledky neukázaly lepší účinnost elinogrelu, zatím nelze do tohoto léku vkládat větší očekávání.

Vorapaxar inhibuje PAR-1 receptor trombinu a přes trombin spouštěnou agregaci trombocytů bez ovlivnění P2Y₁₂ receptoru. Je to

syntetický analog himbacinu. Vorapaxar figuroval ve studii TRACER (12) z roku 2012. Vorapaxar proti placebo snižoval kardiovaskulární morbiditu a mortalitu z 19,9% na 18,5%. Naproti tomu nárůst krvácivých příhod za stejné období byl z 5,2% na 7,2%. Vorapaxar lze využít v sekundární prevenci ICHS. Je kontraindikován u pacientů s anamnézou cévní mozkové příhody, neboť v takových případech může zvyšovat riziko nitrolebního krvácení. Stejně jako většina léků je i Vorapaxar metabolizován přes CYP450 (cytochrom P 450) 3A4 izoenzym.

Antikoagulační léčba

Warfarin je antagonistou K vitamin dependentních proteinů koagulační kaskády, konkrétně faktorů II, VII, IX a X. Indikace dlouhodobé antikoagulační léčby jsou mechanická náhrada srdeční chlopně, fibrilace síní s CHADS₂ score 1 a více (tabulka 2), trombus v levé komoře srdeční a trombembolická nemoc. Warfarin patří mezi nejproblematictější léky z hlediska lékových interakcí (tabulka 4). Ve většině případů je žádoucí udržovat INR v rozmezí 2–3, samozřejmě s ohledem na HAS-BLED skóre (3 a více znamená značné riziko krvácení – tabulka 3) a celkový stav nemocného. Podle doporučení pracovní skupiny ESC pro trombózu (13) mají starší nemocní prospěch z antikoagulační léčby (pokud je tedy indikována) i při vyšším HAS-BLED skóre. Warfarin způsobuje inhibici metabolismu K vitamínu osteoporózu a kalcifikace např. koronárních tepen. Přítomnost kalcifikace v levé síni označujeme jako tzv. Coumarine ridge. Až 23% (14) populace patří mezi nosiče polymorfizmu v genu pro VKORC (Vitamin K epoxide reductase complex). Tito pacienti mají riziko předávkování Warfarinem, zejména pak v úvodu léčby. Pokud není zřetelný důvod, pak se raději iniciální vyšší dávce vyhneme.

Galtrany, tedy inhibitory faktoru IIa nelze používat u nemocných s valvulární (mechanická chlopní náhrada nebo významná mitrální stenóza) fibrilací síní, u mechanické chlopní náhrady či u závažné renální insuficience. Při užívání galtranů není nutné kontrolovat INR, což je ovšem dvousečná zbraň. Pacienta sice nezatěžujeme častými odběry krve, na druhou stranu nemáme evidenci o účinnosti léčby a spoléháme se pouze na údaje od pacienta. Základní koagulační parametry nelze považovat za validní.

Dabigatran přímo a reverzibilně inhibuje faktor IIa. Používá se nejdéle ze všech preparátů mezi NOAC, registrovaný byl již v roce 2008. Je kontraindikován u nemocných se selháním ledvin s CrCL (clearance kreatininu) < 30 ml/min; v redukované dávce 110 mg 2x denně se používá při splnění 2 z následujících 3 kritérií: věk nad 80 let, hmotnost pod 55 kg a CrCl 30–50 ml/min. Závažnou lékovou interakci můžeme pozorovat u současného podávání s verapamilem, který významně zvyšuje antikoagulační účinek dabigatranu, a to o 12–180% (15). Studií srovnávajících dabigatran s Warfarinem je RE-LY (16), z indikace fibrilace síní jsou výsledky obou léků podobné jak v oblasti prevence trombembolizmu, tak i výskytu krvácení.

Dabigatran je zatím jediný lék ze skupiny NOAC, který má antidotum. To bylo uvedeno na trh v roce 2015. Jedná se o idarucizumab, což je monoklonální protilátka určená k intravenóznímu podání s okamžitým účinkem. Antidota pro ostatní léky jsou zatím ve vývoji.

Xabany jsou přímé inhibitory faktoru Xa. Jsou kontraindikovány u valvulární fibrilace síní, u mechanické chlopní náhrady a u závažné jaterní nedostatečnosti. Stejně jako u galtranů je i u xabanů podobná situace v laboratorních testech účinnosti léků. Běžně měřené parametry koagulace nemají významnou výpovědní hodnotu.

Apixaban má oproti Warfarinu menší riziko krvácivých komplikací. Ve studii ARISTOTLE (17) bylo závažné krvácení ve skupině nemocných s Warfarinem 3,09% za rok, u apixabanu 2,13%. Co se týká prevence trombembolických příhod, má apixaban noninferiorní účinek při porovnání s Warfarinem.

Rivaroxaban je dalším preparátem z této lékové skupiny, srovnáván byl s Warfarinem ve studii ROCKET-AF (18). Byl prokázán noninferiorní efekt rivaroxabanu v prevenci trombembolizmu, krvácivé příhody se vyskytují v obdobném množství jako u Warfarinu. Výhodou rivaroxabanu je užívání v jedné denní dávce a tato skutečnost jistě přispívá k lepší spolupráci nemocného.

Ostatní xabany

Ať už se jedná o perorální daretaxaban – studie RUBY (19), nebo o intravenózní otamixaban – studie TAO (20), žádný z těchto preparátů se zatím v sekundární prevenci ICHS neosvědčil. Naopak edoxaban, jak ukazuje studie ENAGAGE

Tab. 5. NOAC

Lék	Studie	KI	P 450	Mg	Peak	Efekt	Test	Inhibice
Dabigatran	RE-LY	RI	CYP 3A4	110–150 2xd	2 h	12 h	ECT	Ila
Rivaroxaban	ROCKET-AF	HI	CYP 2C9	15–20 1xd	2–4 h	24 h	Anti Xa	Xa
Apixaban	ARISTOTLE	HI	CYP 2C9	2,5–5 2xd	1–4 h	12 h	Anti Xa	Xa
Edoxaban	ENGAGE AF-TIMI 48	HI	CYP 3A4	60 1xd	1–2 h	24 h	Anti Xa	Xa

KI – kontraindikace; RI – renální insuficience; HI – hepatální insuficience; CYP – cytochrom P450

Tab. 6. Triple therapy

HASBLED	0–2	3 a více
IM + DES	6 měsíců	měsíc
IM + BMS	měsíc	měsíc
IM + CABG	dual	dual
Rok od IM	OAC	OAC
PCI + DES	měsíc	měsíc
PCI + BMS	měsíc	měsíc

IM – infarkt myokardu; DES – lékový stent; BMS – metalický stent; OAC – orální antikoagulační léčba; PCI – perkutánní koronární angioplastika; CABG – aortokoronární bypass

AF-TIMI 48 (21) je lékem bezpečným a účinným v porovnání s Warfarinem.

Laboratorní stanovení účinku NOAC

Pro posouzení účinku NOAC lze jen omezeně využít základní laboratorní testy, jako je aktivovaný parciální tromboplastinový čas (aPTT), trombinový čas (TT) a protrombinový čas (PT nebo také INR). Obecně lze říci, že NOAC měřené časy u testů prodlužují, pomocí těchto testů však nelze přesněji účinek léku kvantifikovat. Dabigatran prodlužuje zejména TT, aPTT. ECT (Ecarinový test) je nejvhodnější z běžných testů k monitoraci účinku dabigatranu. Normální hodnoty svědčí o nepřítomnosti antikoagulačního účinku léku. Protrombinový čas není dostatečně citlivý pro hodnocení antikoagulační aktivity a jeho používání se nedoporučuje. U aktivovaného koagulačního času je situace obdobná (ACT). Pro dabigatran již máme k monitoraci potřebný, doporučený, kalibrovaný test inhibitoru trombinu HEMOCLOT. Jde o koagulační kvantitativní test stanovení plazmatické koncentrace dabigatranu. Antikoagulační odpověď totiž závisí na vztahu mezi časem odběru vzorku krve a časem poslední podané dávky léku (2 hodiny po požití bude průměrná maximální koncentrace a před užitím další dávky za 10–16 hodin bude koncentrace minimální). Aktivovaný PTT má jen orientační význam. Prodloužení aPTT asi na 1,5x v okamžiku minimální koncentrace dabigatranu představuje očekávanou úroveň antikoagulace při dávce 150 mg 2x denně. ECT a TT pro chybějící standardizaci mohou mít sklon ke značné variabilitě mezi laboratořemi. Pro laboratorní

stanovení účinnosti xabanů se běžně používá anti Xa chromogenic assay. Testem účinným k monitoraci senzitivity faktoru Xa i la by mohl být PiCT (protrombinase induced clotting time assay). Jde o univerzální test k monitoraci antikoagulační terapie, ale není běžně používaný a specifický.

Shrnutí základních údajů o NOAC je v tabulce 5.

Triple therapy (tabulka 6)

Tímto termínem je míněna kombinace duální protidestičkové léčby a antikoagulace. Jedná se o poměrně agresivní terapii, kterou nejčastěji indikujeme při koincidenci AKS a fibrilace síní. Poněvadž kombinace protidestičkové léčby s léčbou antikoagulační představuje velké riziko krvácivých komplikací, je třeba pečlivě zvažovat její indikaci, nemocné pravidelně sledovat a podávat kombinaci těchto léků jen po nezbytně dlouhou dobu. Obecným trendem je zkracovat dobu podávání triple therapy a přidávat inhibitor protonové pumpy k ochraně žaludeční sliznice. Z P2Y12 je možné použít v triple therapy jen clopidogrel, pro ticagrelor nejsou zatím dostatečná data, prasugrel v této kombinaci významně zvyšuje riziko krvácení (22). Z antikoagulačních léků volíme do triple therapy Warfarin, poněvadž pro NOAC jsou data zatím jen omezená. V případě použití NOAC podáváme nejmenší účinnou dávku. U Warfarinu doporučujeme INR mezi 2,0–2,5. Průlomovou by mohla být studie PIONEER AF-PCI. Jedná se o studii fáze III, která je randomizovaná, multicentrická, otevřená. Jak již z názvu částečně vyplývá, jde o porovnání krvácivých komplikací, mortality a morbidit z kardiovaskulárních příčin u nemocných s pro-

vedenou PCI a s fibrilací síní. Kombinace léčiv v této studii je následující: rivaroxaban + ASA + P2Y12 (clopidogrel nebo prasugrel nebo ticagrelor). Tato léková kombinace se srovnává se standardní triple therapy: Warfarin + ASA + clopidogrel. Studie začala v roce 2013, v plánu je nábor 2169 pacientů. Výsledky (2016) mohou značně pozměnit strategii triple therapy. Při PCI je pochopitelně vhodné implantovat DES nové generace nebo BMS, což dovolí dobu triple therapy zkrátit. V této studii nebyl typ stentu stanoven jako vstupní kritérium. Další studii, kterou musíme zmínit, je WOEST (23). Jedná se o studii prospektivní, randomizovanou, otevřenou. Nemocní v této studii užívali buď double therapy (Warfarin + clopidogrel), nebo triple therapy včetně ASA. Dle očekávání u skupiny pacientů se 2 léky je méně krvácení (19,4 % vs. 44,4 %). U nemocných s HASBLED 3 a více je tedy podávání jen clopidogrelu s Warfarinem doporučeno Class IIb, Level B. Studie WOEST nehodnotila prasugrel ani ticagrelor.

Podle studie ISAR-TRIPLE (24) nejsou signifikantní rozdíly v počtu krvácivých či ischemických příhod u nemocných s triple therapy v závislosti na její délce – 6 týdnů nebo 6 měsíců. Zkracování doby triple therapy je nutno posuzovat přísně individuálně.

V tabulce 6 jsou uvedeny minimální intervaly pro podávání triple therapy, po jejich uplynutí volíme zpravidla kombinaci Warfarinu a clopidogrelu do doby trvání jednoho roku od infarktu myokardu, dále pak podáváme jen antikoagulační léčbu.

Závěr

Kombinace protidestičkové a antikoagulační léčby, jejíž účinnost nebyla nikdy ověřena větší studií, přináší významné riziko krvácivých komplikací, a proto musí být přísně individualizována. Vždy je nutné přihlídnout ke koronografickému nálezu, riziku krvácení, typu stentu a celkovému stavu pacienta včetně komorbidit a jeho názoru na léčbu. Dalším důležitým předpokladem pro snížení těchto komplikací je znalost kombinace jednotlivých preparátů. U triple therapy se trend ubírá směrem k její redukci a zkrácení doby podávání, očekáváme výsledky studií s případnou dvojkombinací. V posledních letech se stále více uplatňují NOAC a jistě i do oblasti triple therapy proniknou výrazněji, zřejmě již v blízké budoucnosti.

LITERATURA

1. British Heart Foundation, Cardiovascular Disease Statistics 2015.
2. Crowther M, Warkentin T. Bleeding risk and the management of bleeding complications in patients undergoing anticoagulant therapy: focus on new anticoagulant agents, *Blood*, 2008; 111.
3. Freedman J. The Aspirin Resistance Controversy Clinical Entity or Platelet Heterogeneity?, *Circulation*, 2006; 113: 2865–2867.
4. Roffi M, Patrono C, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation, *European Heart Journal* 2015.
5. Wiviott S, Braunwald E, et al. Prasugrel versus Clopidogrel in Patients with Acute Coronary Syndromes, *The New England Journal of Medicine* 2007; 357: 2001–2015.
6. Wallentin L, Becker R, et al. Ticagrelor versus Clopidogrel in Patients with Acute Coronary Syndromes, *The New England Journal of Medicine*, 2009; 361: 1045–1057.
7. Steg G, James S, et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation, *European Heart Journal* 2012: 2569–2619.
8. Montalescot G, Lapostolle F, et al. Prehospital Ticagrelor in ST-Segment Elevation Myocardial Infarction, *The New England Journal of Medicine*, 2014; 371: 1016–1027.
9. Montalescot G, Bolognese L, et al. Pretreatment with Prasugrel in Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes, *The New England Journal of Medicine*, 2013; 369: 999–1010.
10. Bhatt D, Stone G. Effect of Platelet Inhibition with Cangrelor during PCI on Ischemic Events, *The New England Journal of Medicine*, 2013; 368: 1303–1313.
11. Welsh R, Rao S, et al. A randomized, double-blind, active-controlled phase 2 trial to evaluate a novel selective and reversible intravenous and oral P2Y12 inhibitor elinogrel versus clopidogrel in patients undergoing nonurgent percutaneous coronary intervention: the INNOVATE-PCI trial, *Circulation*, 2012; 5: 336–346.
12. Tricoci P, Huang Z, et al. Thrombin–Receptor Antagonist Vorapaxar in Acute Coronary Syndromes, *The New England Journal of Medicine*, 2012; 366: 20–33.
13. Andreotti F, Rocca B, et al. Antithrombotic therapy in the elderly: expert position paper of the European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis, *European Heart Journal*, 2015; 36: 3238–3249.
14. Flockhart D, Williams M, et al. Pharmacogenetic testing of CYP2C9 and VKORC1 alleles for warfarin, *Genetics in Medicine*, 2008; 10: 139–150.
15. Heidbuchel H, Verhamme P, et al. Updated European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K, antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation, *Europace*, 2015.
16. Connolly S, Ezekowitz M, et al. Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation, *The New England Journal of Medicine*, 2009; 361: 1139–1151.
17. Granger C, Alexander J, et al. Apixaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation, *The New England Journal of Medicine*, 2011; 365: 981–992.
18. Patel M, Mahaffey K, et al. Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation, *The New England Journal of Medicine*, 2011; 365: 883–891.
19. Steg G, Mehta S, et al. RUBY-1: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial of the safety and tolerability of the novel oral factor Xa inhibitor darexaban (YM150) following acute coronary syndrome, *European Heart Journal*, 2011.
20. Steg G, Mehta S, et al. Anticoagulation with otamixaban and ischemic events in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: the TAO randomized clinical trial, *The Journal of American Medical Association*, 2013; 310: 1145–1155.
21. Giugliano R, Ruff C. Edoxaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation, *The New England Journal of Medicine*, 2013; 369: 2093–2104.
22. Sarafoff N, Martischni A, et al. Triple Therapy With Aspirin, Prasugrel, and Vitamin K Antagonists in Patients With Drug-Eluting Stent Implantation and an Indication for Oral Anticoagulation, *Journal of the American College of Cardiology*, 2013; 61: 2060–2066.
23. Dewilde W JM, Oirbans T, et al. Dual or single antiplatelet therapy with anticoagulation? *The Lancet*, 2013; 381: 1107–1115.
24. Fiedler K, Maeng M, et al. Duration of Triple Therapy in Patients Requiring Oral Anticoagulation After Drug-Eluting Stent Implantation: The ISAR-TRIPLE Trial, 2015; 65: 1619–1629.
25. Lip G, Windecker S, Huber K. Management of antithrombotic therapy in atrial fibrillation patients presenting with acute coronary syndrome and/or undergoing percutaneous coronary or valve interventions, *European Heart Journal* 2014.