

Update antitrombotické léčby

Petr Kala

Interní kardiologická klinika FN a LF MU, Brno

Prudký rozvoj antitrombotické léčby významně přispěl ke zlepšení péče o pacienty s ischemickou chorobou srdeční a rozvoji intervenční kardiologie a dalších oborů zabývajících se kardiovaskulární problematikou. Práce je věnována aktuálním poznatkům v individualizaci léčby na podkladě rizikové stratifikace pacientů a léčebné strategie včetně aktuálních léčebných algoritmů pro indikaci a trvání duální protidestičkové léčby i její kombinaci s orální antikoagulační terapií.

Klíčová slova: antitrombotická léčba, PCI, orální antikoagulace, duální protidestičková léčba.

Update of antithrombotic treatment

Rapid development of antithrombotic treatment has significantly improved the quality of care of patients with ischemic heart disease as well as contributed to the development of cardiovascular medicine and interventional cardiology, in particular. In this paper, individualized therapy based on risk stratifications, treatment strategy, algorithms for dual antiplatelet therapy and its combination with oral anticoagulation will be discussed.

Key words: antithrombotic treatment, PCI, oral anticoagulation, dual antiplatelet therapy.

Úvod

Od publikace první randomizované studie ISAR (1), která velmi přesvědčivě prokázala pozitivní klinický vliv kombinace kyseliny acetylsalicylové (ASA) s tiklopidinem oproti kombinaci ASA s kumarinem u pacientů s ischemickou chorobou srdce (ICHs) a implan- tovaným koronárním stentem uběhlo již více než 20 let. Za toto období se antitrombotická léčba významně rozšířila ve spektru prepa- ráátů (tiklopidin byl nahrazen clopidogrelem a nedávno molekulami ticagrelor a prasugrel) a indikací (od „lokální“ související s trombo- tickými komplikacemi ve stentu na „celkové“ vaskulární). Pozitivní efekt duální protidestič- kové léčby kyseliny acetylsalicylové (ASA) s některým z dalších preparátů blokujících destičkové receptory P2Y12 umožnil nebývalý rozvoj kardiologie, na jejíž část pacientů s is- chemickou chorobou srdeční (ICHs) je zamě- řeno toto přehledné sdělení, ale i neurologie, angiologie a kardiovaskulární chirurgie.

Riziková stratifikace pacientů a trvání duální protidestičkové léčby (DAPT)

V nedávné době se začalo při hledání op- timální léčebné strategie zvažovat nejen riziko ischemických příhod, ale i závažných příhod krvácivých. Pro stanovení míry rizika krvácení v čase implantace koronárního stentu resp. po 12 měsících nekomplikované léčby, je doporu- čeno využití skórovacích systémů PRECISE-DAPT (PREdicting bleeding Complications In patients undergoing Stent implantation and subseQuent Dual Anti Platelet Therapy) (2) posuzující věk, hodnotu hemoglobinu, bílých krvinek, clearance kreatinu a předchozí krvácení resp. DAPT (Dual AntiPlatelet Therapy) (3) posuzující věk, kouření cigaret, diabetes mellitus, vstupní infarkt myo- kardu, předchozí PCI / infarkt myokardu, průměr stentu <3 mm, městnavé srdeční selhání nebo ejekční frakce levé komory <30 %, stent v žil- ním štěpu a stent uvolňující paclitaxel. Vyššímu věku v tomto systému náleží negativní bodová

hodnota. Výsledky nám však přinášejí odlišná doporučení. V případě PRECISE-DAPT značí hodnota ≥ 25 vysoké riziko krvácení s vhodným zkrácením trvání duální protidestičkové léčby (DAPT) na 3–6 měsíců oproti standardnímu doporučení 12–24 měsíců. U pacientů s DAPT skóre ≥ 2 naopak převažuje riziko ischemických příhod nad krvácením a u těchto pacientů je možné zvážít dlouhodobou DAPT celkově až 30 měsíců. Naopak u pacientů s DAPT skóre <2 relativně převažuje riziko krvácivých příhod nad ischemickými a u těchto pacientů je pokračování DAPT nevhodné. Jednoduché online kalkulatory jsou dostupné na www.precisedaptscore.com a www.daptstudy.org anebo je skóre možné zkalkulovat manuálně (4). Důraz je tedy kladen na individuální stanovení rizika konkrétního pa- cienta, které sice nevychází z prospektivních randomizovaných studií, ale může být dobrým pomocníkem při rozhodování v běžné klinic- ké praxi. U pacientů užívajících antikoagulační léčbu je pro stanovení rizika krvácivých kom-

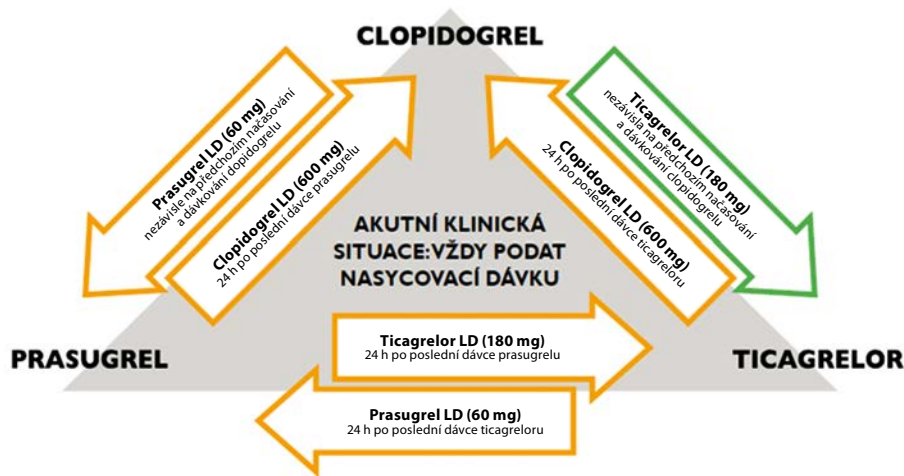
KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

doc. MUDr. Petr Kala, Ph.D., FESC, FSCAI, kala.petr@fnbrno.cz

Interní kardiologická klinika FN Brno a LF MU, Jihlavská 20, 625 00 Brno

Cit. zkr: Interv Akut Kardiol 2018; 17(2): 123–125

Obr. 1. Algoritmus převádění z jednoho perorálního inhibitoru P2Y12 na jiný v akutní klinické situaci resp. neakutní udržovací fázi onemocnění. LD (loading dose) – nasycovací dávka; MD (maintenance dose) – udržovací dávka. Zeleně ohraničená šipka má nejsilnější doporučení, oranžově ohraničené označuje stavy, které by měly být zváženy



Převzato z (4) upraveno Mořovskou et al. CeV 2017

pplikací možné využít i skóre PARIS vycházející z velkého prospektivního multicentrického registru Patterns of Nonadherence to Antiplatelet Regimens in Stented Patients (PARIS) (5). V retrospektivním porovnání se zdá prediktivní hodnota PARIS skóre vyšší než skóre PRECISE-DAPT (6).

Riziko krvácivých komplikací je sníženo také následujícími faktory: transradiální srdeční katetrizací/PCI, podáváním inhibitoru protonové pumpy po dobu DAPT a nízkou udržovací dávkou ASA 75–100 mg.

Duální protidestičková léčba (DAPT) je standardní léčbou pacientů před/po implantaci koronárního stentu a u pacientů s akutním koronárním syndromem (AKS). Trvání DAPT závisí na klinické situaci (AKS vs. stabilní ICHS), typu implantovaného stentu/intervence (nelékový vs. lékový stent 1., 2. a dalších generací, plně resorbovatelný lékový stent, lékový balonek aj.) a přítomnosti vysokého rizika krvácivých komplikací, kdy platí, že čím vyšší je ischemické riziko, tím déle je indikována DAPT a naopak čím vyšší je riziko krvácivých komplikací, tím více musíme zvažovat zkrácení DAPT. Minimální doba DAPT po implantaci koronárních stentů je 1–3 měsíce u pacientů se stabilní ICHS a 6 měsíců u pacientů s AKS. Maximální doba naopak přesně ohraničena není a může dosahovat i 30 a více měsíců. Pro volbu optimální délky DAPT je nutná úzká spolupráce intervenčního kardiologa event. kardiochirurga s ošetřujícím lékařem. Přesněji tuto problematiku rozvádějí Valgimigli et al. (4).

DAPT není indikována u pacientů se stabilní ICHS a bez anamnézy infarktu myokardu, kteří jsou léčeni pouze farmakologicky.

Začátek DAPT a postup při vzájemné výměně (switch) jednotlivých protidestičkových preparátů

Základním lékem t. č. zůstává ASA, která je doplněna některým z trojice léků clopidogrel, prasugrel či ticagrelor. Vždy je nutné respektovat kontraindikace, které se u jednotlivých preparátů liší: předchozí intrakraniální krvácení nebo aktivní krvácení v případě ticagreloru a předchozí intrakraniální krvácení, cévní mozková příhoda /transitorní ischemická ataka nebo aktivní krvácení u prasugrelu.

U pacientů s akutním infarktem myokardu s ST-elevacemi (**STEMI**) je metodou volby primární koronární intervence (pPCI) provedená maximálně do 120 min od prvního kontaktu se zdravotnickým personálem. Vysoká pravděpodobnost mechanické reperfuze a probíhající ischemie myokardu opravňuje podání blokátorů P2Y12 co nejdříve, tzn. v praxi nejčastěji posádkou Zdravotnické záchranné služby (7). Při respektování kontraindikací je vedle ASA indikováno podání ticagreloru (8) nebo prasugrelu (9) v sytící dávce (LD – loading dose) 180 mg resp. 60 mg. Při tomto podání je možné očekávat rychlý nástup protidestičkové aktivity, a to již v průběhu 120 min. V případě, že jsou přítomny kontraindikace, event. pokud uvedené prepa-

ráty nejsou dostupné, je na místě LD 600 mg clopidogrelu nebo 300 mg u pacientů ve věku nad 75 let. Podání prasugrelu není doporučeno u pacientů s věkem ≥ 75 let nebo váhou < 60 kg. LD ticagreloru je, na rozdíl od prasugrelu, možné podat i u pacientů předléčených clopidogrelem.

Především v zemích s rozsáhlou geografii může být dostupnost časné provedené pPCI obtížná a v těchto případech je nutné pacienta léčit fibrinolýzou, kterou kombinujeme pouze s clopidogrelem s nižší LD 300 mg u pacientů ≤ 75 let 10 a 75 mg u pacientů starších.

U pacientů s akutním koronárním syndromem bez ST-elevací (**NSTE-AKS**) představuje první volbu LD ticagreloru (8), a to bez ohledu na léčebnou strategii. V případě známé koronární anatomie je možné podat LD prasugrelu (11). Clopidogrel v dávce 600 mg je indikován, pokud ani jeden z účinnějších preparátů není dostupný, není ho možné podat nebo je u pacienta doporučena orální antikoagulační terapie.

U pacientů se **stabilní ICHS** představuje lék volby clopidogrel, ale nově je možné zvážit podávání ticagreloru nebo prasugrelu, a to po zvážení ischemického rizika a rizika krvácení (4).

Okamžitým účinkem a jeho rychlým odezněním disponuje nový lék cangrelor, který je možné parenterálně aplikovat u pacientů bez předchozího podání blokátorů P2Y12 (12, 13). Jeho dostupnost je v České republice zatím omezena.

Na obrázku 1 a 2 jsou uvedeny praktické návody na převod pacienta na jiný preparát s protidestičkovým účinkem, a to v závislosti na klinické situaci. V České republice dochází nejčastěji k převádění z ticagreloru nebo prasugrelu na clopidogrel z ekonomických důvodů (4).

Trojkombinace protidestičkové a perorální antikoagulační léčby

S kombinací DAPT a perorální antikoagulační léčby (OAK) se setkáváme u pacientů vyžadujících OAK z jiného důvodu než ICHS. Nejčastěji se jedná o pacienty s fibrilací síní, žilní trombózou, plicní embolií či tromboembolickou nemocí a pacienty do šesti měsíců po implantaci mechanické srdeční chlopně. Negativním důsledkem této trojkombinace (triple terapie) je významné zvýšení rizika krvácivých komplikací (minimálně 2–3x), jejichž snížení je naším cílem. I zde využijeme skórovací systémy, a to CHA2DS2-VASc pro

stanovení ischemického rizika pacientů s fibrilací síní a HAS-BLED, event. ABC pro stanovení rizika krvácení. V současné době je pro triple terapii doporučen pouze clopidogrel a tato léčba by měla mít co možná nejkratší trvání. Podobně jako v případě DAPT je po dobu triple terapie doporučena léčba inhibitory protonové pumpy. Intenzita OAK musí být pečlivě monitorována s cílovými hodnotami INR (mezinárodní normalizovaný poměr) v dolní polovině terapeutické účinnosti. Dávka nových OAK (NOAK) by měla odpovídat nejnižší testované dávce pro účinnou prevenci cévní mozkové příhody. U pacientů léčených konzervativně nebo bypassovou operací není triple terapie indikována.

Debata ohledně trvání triple terapie je dlouhodobě velmi intenzivní a vskutku průlomovou byla studie WOEST, ve které vysazení ASA a ponechání OAK s clopidogrelem vedlo oproti triple terapii ke snížení výskytu všech krvácení a celkové mortality při srovnatelném výskytu závažných krvácení a ischemických příhod (14, 15). Příznivé výsledky duální léčby měla i studie PIONEER AF s rivaroxabanem (16).

Podobně jako v případě DAPT je doporučena různá délka trvání triple terapie v závislosti na klinickém stavu, typu stentu (17, 18, 19) a poměru rizika krvácení a ischemie, a to od jednoho mě-

síce po 12 měsíců, kdy je kombinovaná léčba u stabilizovaných pacientů vysazena.

Specifické postupy (4):

- u pacientů se závažným krvácením během DAPT je nutno přehodnotit původní strategii
- prodloužená DAPT >12 měsíců by měla být zvážena u pacientů s anamnézou trombózy stentu, zejména při absenci jejich řešitelných příčin (neadherence k léčbě a nepříznivý výsledek implantace stentu)
- prodloužená DAPT >12 měsíců může být zvážena u pacientů s ICHS a ischemickou chorobou dolních končetin
- prodloužená DAPT >6 měsíců může být zvážena u pacientů, kteří podstoupili komplexní PCI (≥3 stenty, ≥3 ošetřené léze, PCI bifurkace se dvěma stenty, celková délka stentovaného úseku >60 mm a PCI chronické totální okluze)
- před elektivní nekardiální operací je doporučeno
 - pokračovat v léčbě ASA, pokud to riziko krvácení dovolí event. nasadit zpět co nejdříve po operaci
 - po implantaci koronárního stentu je možno zvážit elektivní operaci vyžadující vysazení inhibitoru P2Y12 s odstupem

jednoho měsíce, pokud je možné po celé perioperační období podávat ASA

- vysazení inhibitoru P2Y12 by mělo být zváženo nejméně tři dny před operací u ticagreloru, pět dnů u clopidogrelu a sedm dnů u prasugrelu
- v prvním měsíci léčby se nedoporučuje přerušovat DAPT

Závěry

Současná antitrombotická léčba představuje rozsáhlý komplex léčebných postupů a lékových kombinací, která odrážejí specifika jednotlivých pacientů. Tato individualizace léčby závisí na stanovení poměru rizika ischemie a krvácení, klinické situaci, typu a úspěšnosti revaskularizace a dalších objektivních faktorech vyjádřených z velké části ve skórovacích rizikových systémech. U všech pacientů je doporučena implantace moderních lékových stentů. Specificky je nutné věnovat pozornost pacientům na orální antikoagulační léčbě, která v kombinaci s duální protidestičkovou léčbou představuje významně vyšší riziko krvácivých komplikací. Rozhodování o trvání DAPT by mělo dynamicky odrážet klinický vývoj pacienta.

Konflikt zájmů: Petr Kala deklaruje výzkumnou podporu firmy Biosensors.

LITERATURA

1. Schömig A, et al. A randomized comparison of antiplatelet and anticoagulant therapy after the placement of coronary-artery stents. *N. Engl. J. Med.* 1996; 334: 1084–1089.
2. Costa F, et al. Derivation and validation of the predicting bleeding complications in patients undergoing stent implantation and subsequent dual antiplatelet therapy (PRECISE-DAPT) score: a pooled analysis of individual-patient datasets from clinical trials. *Lancet Lond. Engl.* 2017; 389: 1025–1034.
3. Yeh RW, et al. Development and validation of a prediction rule for benefit and harm of dual antiplatelet therapy beyond 1 year after percutaneous coronary intervention. *JAMA* 2016; 315: 1735–1749.
4. Valgimigli M, et al. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS The Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur. Heart J.* 2018; 39: 213–260.
5. Baber U, et al. Coronary Thrombosis and major bleeding after pci with drug-eluting stents: Risk Scores From PARIS. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2016; 67: 2224–2234.
6. Abu-Asi E, et al. Assessing the performance of the PRECISE-DAPT and PARIS risk scores for predicting one-year out-of-hospital bleeding in acute coronary syndrome patients. *Eur.*

- rolIntervention J. Eur. Collab. Work. Group Interv. Cardiol. Eur. Soc. Cardiol.* 2018; 13: 1914–1922.
7. Montalescot G, et al. Prehospital ticagrelor in ST-segment elevation myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.* 2014; 371: 1016–1027.
8. Wallentin L, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N. Engl. J. Med.* 2009; 361: 1045–1057.
9. Wiviott SD, et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N. Engl. J. Med.* 2007; 357: 2001–2015.
10. Sabatine MS, et al. Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST-segment elevation. *N. Engl. J. Med.* 2005; 352: 1179–1189.
11. Montalescot G, et al. Pretreatment with prasugrel in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *N. Engl. J. Med.* 2013; 369: 999–1010.
12. Steg PG, et al. Effect of cangrelor on periprocedural outcomes in percutaneous coronary interventions: a pooled analysis of patient-level data. *Lancet Lond. Engl.* 2013; 382: 1981–1992.
13. Angiolillo DJ, et al. Pharmacodynamic effects of cangrelor and clopidogrel: the platelet function substudy from the cangrelor versus standard therapy to achieve optimal man-

- agement of platelet inhibition (CHAMPION) trials. *J. Thromb. Thrombolysis* 2012; 34: 44–55.
14. Dewilde WJM, et al. Use of clopidogrel with or without aspirin in patients taking oral anticoagulant therapy and undergoing percutaneous coronary intervention: an open-label, randomised, controlled trial. *Lancet Lond. Engl.* 2013; 381: 1107–1115.
15. Dewilde WJM, et al. Uninterrupted oral anticoagulation versus bridging in patients with long-term oral anticoagulation during percutaneous coronary intervention: subgroup analysis from the WOEST trial. *EuroIntervention J. Eur. Collab. Work. Group Interv. Cardiol. Eur. Soc. Cardiol.* 2015; 11: 381–390.
16. Gibson CM, et al. Prevention of bleeding in patients with atrial fibrillation undergoing PCI. *N. Engl. J. Med.* 2016; 375: 2423–2434.
17. Varenne O, et al. Drug-eluting stents in elderly patients with coronary artery disease (SENIOR): a randomised single-blind trial. *The Lancet* 2018; 391: 41–50.
18. Urban P, et al. Polymer-free drug-coated coronary stents in patients at high bleeding risk. *N. Engl. J. Med.* 2015; 373: 2038–2047.
19. Naber CK, et al. Biolimus-A9 polymer-free coated stent in high bleeding risk patients with acute coronary syndrome: a Leaders Free ACS sub-study. *Eur. Heart J.* 2017; 38: 961–969.