

Duální antiagregace u pacientů po chirurgické revaskularizaci myokardu

Andrej Myjavec, Miroslav Brtko

Kardiocentrum, Kardiochirurgická klinika, LF UK Hradec Králové

Aortokoronární bypass s využitím tepenných a/nebo žilních graftů je dnes dobře etablovanou metodou revaskularizace myokardu. Zatímco dlouhodobá průchodnost tepenných graftů je vynikající, žilní grafty jsou zatíženy vysokým procentem okluzí. To má pro pacienta konsekvence ve smyslu rizika infarktu myokardu, nutnosti revaskularizace, či úmrtí. Kyselina acetylosalicylová je indikována u všech pacientů s ischemickou chorobou srdeční (při nepřítomnosti kontraindikací) a u pacientů po chirurgické revaskularizaci je její časné podání důležité jak v prevenci selhání žilních graftů, tak i ve smyslu ovlivnění morbidita a mortality. Otázka, zda duální antiagregace přidáním clopidogrelu, ticagreloru nebo prasugrelu ke kyselině acetylosalicylové může dále zlepšit prognózu pacientů po chirurgické revaskularizaci myokardu, není definitivně vyřešena. V přehledu jsou shrnuty výsledky studií a současné názory na duální antiagregaci u nemocných po aortokoronárním bypassu. Zmíněné jsou i dosavadní poznatky týkající se nových antagonistů P2Y₁₂ receptorů (ticagreloru a prasugrelu).

Klíčová slova: aortokoronární bypass, duální antiagregace, noví antagonisté P2Y₁₂ receptorů.

Dual antiplatelet therapy in patients after surgical revascularization of myocardium

Aortocoronary bypass graft surgery with the use of arterial and/or venous grafts is well-established method of cardiac revascularization. While the long-term patency of arterial grafts is outstanding, venous grafts are burdened with quite a high rate of occlusions, potentially posing a risk of myocardial infarction, necessity of revascularization and death to the patient. Acetylosalicylic acid is indicated in all patients with ischemic heart disease (in the absence of contraindications). Its early administration is important in order to prevent venous graft occlusion as well as to affect morbidity and mortality in the patients after the surgical revascularization of myocardium. Whether dual antiplatelet therapy by adding clopidogrel or ticagrelor or prasugrel to acetylosalicylic acid may further improve outcomes of these patients remains unresolved. The results of the clinical trials and current opinion are presented in this review article. The existing knowledge on the new P2Y₁₂ receptor antagonists (ticagrelor and prasugrel) is mentioned as well.

Key words: aortocoronary bypass graft, dual antiplatelet therapy, novel P2Y₁₂ receptor antagonists.

Interv Akut Kardiolog 2014; 13(2): 77–85

Duální antiagregace u pacientů po chirurgické revaskularizaci myokardu

Vedle perkutánních koronárních intervencí je dnes dobře etablovanou revaskularizační metodou provedení aortokoronárního bypassu (CABG). Operace se provádějí s použitím (on-pump CABG) či bez použití mimotělního oběhu (off-pump CABG, neboli OPCAB). Využívané jsou tepenné grafty – nejčastěji levá interní mamární arterie (LIMA), dále pravá interní mamární arterie (RIMA), grafty z arteria radialis (minoritně i grafty z jiných tepen) a venózní grafty (využití vena saphena). Dlouhodobá průchodnost mamarokoronárních bypassů s využitím LIMA je excelentní (s uváděnou průchodností 98 % po 1 roce, 95 % po 10 letech a 90 % po 15 letech) (1). Podstatně horší je situace u bypassů s využitím venózních graftů, kdy během prvního roku dojde k okluzi 10–20 % z nich (2) a 10letá průchodnost žilních graftů se pohybuje mezi 50–60 % (3). Dlouhodobá průchodnost štěpů při použití RIMA leží někde mezi žilními štěpy a LIMA (1).

Příčinou selhání štěpu LIMA-RIA může být poranění graftu při jeho preparaci, technický problém s anastomózou, nízký distální průtok na nativní bypassované cévě, extrémní mechanický kinking graftu (4), či kompetitivní tok mezi graftem a nativní tepnou (5).

Na selhání žilních štěpů se rovněž podílí několik mechanismů. V časném období (< 1 měsíc od operace) je to trombóza. Příčinou bývá malá velikost bypassované tepny (s nízkým distálním výtokem), mismatch mezi velikostí graftu a bypassované tepny vedoucí k turbulentnímu proudění, dále ischemie graftu a disrupce endotelové vrstvy. Ve střednědobém horizontu (1–12 měsíců po operaci) dochází k intimální hyperplazii (která je součástí adaptace venózního graftu na vyšší arteriální tlaky). V pozdním pooperačním období se uplatňuje akcelerovaná ateroskleróza. Ateromy venózních graftů jsou často difuznější, koncentrické a s tenkou či chybějící fibrózní čepičkou (6).

Selhání graftu je nezávislým rizikovým faktorem úmrtí, infarktu myokardu a potřeby opakované revaskularizace. Ve studii Prevent IV pacienti se selháním ≥ 1 žilního graftu měli 2 × vyšší incidenci perioperačního infarktu a 13 ×

vyšší incidenci složeného endpointu (úmrtí, infarkt myokardu, opakovaná revaskularizace) ve srovnání s pacienty s kompletně průchozími grafty po 12–18 měsících (7). Cílem této studie bylo srovnání účinnosti a bezpečnosti předléčby venózních graftů edifoligidem u pacientů podstupujících aortokoronární bypass. Srovnávané byly skupiny s a bez užití předléčby venózních graftů edifoligidem, nikoliv skupiny dle výskytu koronarografických či klinických endpointů. Vyšší výskyt kardiiovaskulárních příhod byl zaznamenán u žen, pacientů jiné než bílé rasy, pacientů s diabetem mellitem, pacientů neužívajících 30 dnů po operaci kyselinu acetylosalicylovou či statin a poněkud překvapivě u pacientů užívajících thienopyridin (hodnoty p neuvedeny). Ačkoliv studie nebyla primárně zaměřena na srovnání prognózy pacientů s průchozími grafty oproti pacientům se selháním graftů, přesto naznačuje, jak důležitá průchodnost žilních graftů pro osud pacienta je.

Kromě optimálního výběru pacientů, volby graftu a chirurgické techniky máme k dispozici ještě další léčebnou modalitu, kterou můžeme průchodnost graftu ovlivnit, a tou je farmakoterapie.

Tabulka 1. Výskyt primárního endpointu (kardiovaskulární mortality, infarktu myokardu a cévní mozkové příhody) a krvácivých komplikací u pacientů ve studiích CURE podstupujících chirurgickou revaskularizaci

	DAPT	ASA	p
Primární endpoint	14,5 %	16,2 %	neuvedeno
Život ohrožující krvácení do 1 týdne po operaci	5,6 %	4,2 %	neuvedeno
Velké krvácení	9,6 %	7,5 %	p = 0,095

Nedílnou součástí léčby všech pacientů s ischemickou chorobou srdeční je podávání kyseliny acetylsalicylové (ASA) – jako trvalé léčby (v nepřítomnosti kontraindikací či intolerance).

Je známo, že léčba kyselinou acetylsalicylovou zahájena do 6–48 hod. od CABG snižuje riziko selhání graftu (8), morbiditu a mortalitu pacientů (9). Kromě léčby ASA však chirurg a potažmo kardiolog stojí ještě před další otázkou, a tou je přidání antagonisty P2Y₁₂ receptoru (v současné době clopidogrelu) v rámci duální antiagregační léčby (DAPT) u pacientů po chirurgické revaskularizaci.

V doporučeních EACTS pro vedení protidesťčkové a antikoagulační léčby v kardiokirurgii z roku 2008 (10) je podávání ASA indikováno u všech pacientů podstupujících aortokoronární bypass s cílem zlepšit dlouhodobou průchodnost venózních graftů (doporučeno je začít do 24 hodin od CABG, optimálně co nejdříve – se zřetelem na krvácení, preferované jsou dávky 150–325 mg ASA denně). Oproti tomu efekt ASA na průchodnost arteriálních graftů není doložen a její indikace u pacientů po našití arteriálních graftů je obecně nižší mortalita aterosklerózou postižených pacientů užívajících ASA oproti těm, kteří ASA neužívají. Pokud jde o duální antiagregační léčbu, tato je doporučována po dobu 9–12 měsíců u pacientů podstupujících CABG pro akutní koronární syndrom a dále u pacientů po implantaci stentu do koronární tepny, pokud stentovaná tepna nebyla bypasaována. Clopidogrel v monoterapii je považován za akceptabilní alternativu ASA, ta by však měla být lékem první volby.

Novější společná guidelines ESC/EACTS11 pro revaskularizaci myokardu z roku 2010 doporučují jako kritérium indikace duální antiagregace klinický stav (stabilní koronární nemoc versus akutní koronární syndrom), a to bez ohledu na způsob revaskularizace (u stabilních forem ICHS po implantaci stentů je DAPT rovněž indikována). Délka užívání DAPT u pacientů operovaných pro AKS by měla být 12 měsíců. V guidelines je rovněž uvedeno, že antiagregační léčba napomáhá udržení průchodnosti graftů, a to především žilních.

Naproti tomu ve společných guidelines amerických společností ACCF/AHA12 pro CABG z roku 2011 je po chirurgické revaskularizaci myokardu doporučováno podávání aspirinu samotného, clopidogrel je indikován v případě

intolerance či alergie na ASA. Otázku duální antiagregace guidelines neřeší.

A nakonec v recentním upgradu českých guidelines je po CABG doporučeno zahájit podávání ASA 12–24 hodin po operaci. Při intoleranci ASA je indikována léčba clopidogrelem. Pokud indikace CABG byl akutní koronární syndrom, pak je indikována duální antiagregační léčba po dobu 12 měsíců (ASA + clopidogrel) (13).

Názory na užití duální antiagregace u pacientů po CABG tedy procházejí neustálým vývojem, navíc není jednoznačné shody mezi americkými a evropskými společnostmi.

Data z velkých randomizovaných prospektivních studií

V indikaci duální antiagregace u pacientů po akutním koronárním syndromu (AKS) léčených chirurgickou revaskularizací se guidelines opírají zejména o výsledky studie CURE (14). Jednalo se o prospektivní, randomizovanou, dvojité zaslíbenou, placebem kontrolovanou studii, která u 12 562 pacientů s akutním koronárním syndromem bez elevací ST úseku (NSTEMI/ACS) zkoumala efekt podávání duální antiagregace (zahájení léčby do 24 hodin). Pacienti byli randomizováni k léčbě aspirinem a clopidogrelem nebo placebem po dobu 3–12 měsíců. Primárním kombinovaným endpointem byla kardiovaskulární mortalita, infarkt myokardu a cévní mozková příhoda. Studie prokázala statisticky významnou redukci kombinovaného primárního endpointu při léčbě aspirinem a clopidogrelem oproti léčbě aspirinem a placebem. V této studii byla provedena i retrospektivní analýza podskupiny 2 072 pacientů, kteří podstoupili aortokoronární bypass. Načasování vysazení studijní medikace před CABG bylo na uvážení chirurga (medián 10 dní před CABG), po operaci byla studijní medikace znovu podávána 75,3% pacientů z těch, kteří ji užívali před operací. Analýza CABG podskupiny ukázala statisticky nevýznamnou redukci v primárním endpointu u pacientů léčených duální antiagregací oproti pacientům léčeným aspirinem a placebem. Tento trend byl patrný pouze před provedením AKB, po AKB již přítomen nebyl. V období 1 týdne po AKB byl u pacientů léčených DAPT pozorován statisticky nevýznamně vyšší výskyt život ohrožujícího krvácení ve srovnání s pacienty na monoterapii

ASA. Rovněž rozdíl ve výskytu velkých krvácení po CABG byl nesignifikantní (tabulka 1).

Studie CHARISMA (Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management and Avoidance) (15) byla prospektivní, randomizovaná, dvojité zaslíbená, placebem kontrolovaná studie, která zkoumala efekt DAPT oproti monoterapii ASA u pacientů s prokázáním kardiovaskulárním onemocnění nebo přítomností vícero rizikových faktorů, ale bez předchozí anamnézy kardiovaskulárních příhod. Ve studii bylo randomizováno 15 603 pacientů, z nich 3 079 mělo v anamnéze chirurgickou revaskularizaci (doba provedení CABG před vstupem do studie nebyla uvedena). V primárním kompozitním endpointu (úmrtí z kardiovaskulárních příčin, infarkt myokardu, cévní mozková příhoda) v podskupině pacientů s anamnézou CABG nebyly statisticky významné rozdíly mezi pacienty léčenými aspirinem a clopidogrelem oproti pacientům léčeným aspirinem a placebem (výskyt primárního endpointu ve skupině léčené clopidogrelem 9,9% vs. 8,5% v placebové skupině, HR 1,047, 95% CI 0,82–1,34, p = 0,7). Pokud jde o výskyt primárního bezpečnostního endpointu (závažné krvácení dle GUSTO definice), nebyl zjištěn statisticky významný rozdíl mezi pacienty podstupujícími CABG a pacienty, kteří byli v této studii léčeni konzervativně (1,3% vs. 1,5%, p = 0,4).

Studie CREDO (Clopidogrel for the Reduction of Events During Observation) (16) byla randomizovaná, dvojité zaslíbená, placebem kontrolovaná studie s cílem ověření prospěchu z užívání DAPT po dobu 12 měsíců u pacientů s plánovanou elektivní PCI. V placebové skupině oproti skupině randomizované k léčbě clopidogrelem nebyla podávána loading dose clopidogrelu, pacienti v této skupině následně užívali clopidogrel v dávce 75 mg denně po dobu 28 dní a poté byli dále léčeni pouze ASA. Kombinovaným primárním endpointem bylo úmrtí, infarkt myokardu, cévní mozková příhoda (CMP). V této studii byla podskupina 83 pacientů, kteří podstoupili CABG (bez perkutánní koronární intervence (PCI)). U operovaných pacientů léčených ASA + clopidogrel oproti pacientům léčeným jenom ASA byla zjištěna pouze nesignifikantní redukce relativního rizika kombinovaného primárního endpointu (RR 19,7%, p = 0,8).

Studie, které spíše podporují užívání DAPT po CABG

Sørensen a kolektiv (17) v Dánsku provedli celonárodní studii s cílem zjistit užívání clopidogrelu a jeho účinnost na mortalitu a rekurentní infarkt myokardu u 3 545 pacientů podstupu-

Tabulka 2. Výskyt endpointů ve studii Sørensen. Procenta kardiovaskulární (KVS) mortality představují podíl KVS mortality na celkové mortalitě. Kombinovaným endpointem byla mortalita z jakékoliv příčiny a rekurentní infarkt myokardu. V tabulce je záměrně uváděn ve třetím sloupci clopidogrel, jelikož užívání ASA bylo ve studii dokumentováno zhruba u 80 % pacientů, DAPT tedy neužívali všichni pacienti léčení clopidogrelem

	Endpointy	Clopidogrel	ASA	p
Celá skupina	Celková mortalita	1,5 %	5,3 %	p < 0,0001
	Kardiovaskulární mortalita	50 %	76,5 %	p = 0,03
	Kombinovaný endpoint	4,1 %	7,8 %	p = 0,0003
	Rekurentní infarkt myokardu	2,7 %	2,9 %	p = 0,81
	Krvácení	4,9 %	4,7 %	p = 0,73
Analýza podskupiny pacientů s využitím propenzity skóre	Celková mortalita	1,5 %	3,8 %	p = 0,002
	Kardiovaskulární mortalita	50 %	72,2 %	p = 0,19
	Kombinovaný endpoint	4,0 %	3,6 %	p = 0,05
	Rekurentní infarkt myokardu	2,7 %	2,4 %	p = 0,78 %
	Krvácení	4,9 %	4,0 %	p = 0,52

Tabulka 3. Výskyt endpointů v retrospektivní analýze Kima, et al.

	DAPT	ASA	p
Hospitalizační mortalita	0,95 %	1,78 %	p = 0,048
Hospitalizační mortalita a/nebo rehospitalizace do 30 dnů	8,11 %	8,51 %	p = 0,118
Ischemické a trombotické příhody	1,29 %	1,53 %	p = 0,960
Hospitalizační mortalita a/nebo ischemické a trombotické příhody	2,17 %	3,09 %	p = 0,322
Ischemické a trombotické příhody	4,19 %	5,17 %	p = 0,029

jících AKB. Jednalo se o retrospektivní studii, sběr dat byl proveden z pěti celonárodních registrů. Sledování byli pacienti s prvním infarktem myokardu v období let 2002–2006. Revaskularizace formou CABG proběhla do 180 dnů od infarktu myokardu (!) a do studie byli zahrnuti pacienti, kteří přežili 30 dnů od dimise po operaci. Preskripce clopidogrelu musela být zahájena do 30 dnů od propuštění po CABG, clopidogrelem bylo léčeno celkem 957 pacientů. Analyzována byla jednak celá skupina, jednak byla provedena analýza skupiny 1 890 pacientů párovaných s využitím propenzity skóre (945 pacientů léčených clopidogrelem a 945 pacientů bez této léčby). Sledovanými endpointy byly mortalita z jakékoliv příčiny, kombinovaný endpoint mortality z jakékoliv příčiny a rekurentního infarktu myokardu (IM) a nakonec rekurence IM. Délka léčby clopidogrelem po CABG se lišila dle roku, ve kterém byli pacienti operováni (se stoupajícím trendem u pacientů operovaných v pozdějších letech). V celé studijní populaci byl zjištěn statisticky významný rozdíl mezi pacienty léčenými a neléčenými clopidogrelem v celkové mortalitě, v kardiovaskulární či možné kardiovaskulární mortalitě a ve výskytu kombinovaného endpointu. Nebyl statisticky významný rozdíl ve výskytu rekurentního IM, ani ve výskytu krvácení. Při analýze podskupiny pacientů s využitím propenzity skóre nadále zůstával

statisticky významný rozdíl v celkové mortalitě. Výskyt kombinovaného endpointu byl na hranici statistické významnosti, ale nebyl zjištěn statisticky významný rozdíl ve výskytu kardiovaskulární či možné kardiovaskulární mortality a ve výskytu rekurentního IM. Rozdíly ve výskytu krvácení zůstaly nevýznamné (tabulka 2). Nebylo bezpečně dohledatelné užívání clopidogrelu u všech pacientů již před CABG. Poněkud zážející byl prakticky identický výskyt rekurentního IM v obou skupinách. Přesto jako možné vysvětlení rozdílu v celkové mortalitě autoři zvažují možnost úmrtí právě na rekurentní IM (který tak zůstal nedagnostikován). Není bez zajímavosti, že procento pacientů léčených clopidogrelem při dimisi z kardiokirurgie se mezi jednotlivými pracovišti značně lišilo (6,6 % až 44,5 %) a bylo tedy spíše dáno místními zvyklostmi, než univerzálním respektováním doporučení odborných společností. Ve studii nebylo rozlišováno mezi revaskularizací s použitím a bez použití mimotělního oběhu (MTO).

Krátkodobý profit z duální antiagregační léčby (clopidogrel + ASA) oproti monoterapii samotnou ASA byl hodnocen v retrospektivní, multicentrické, observační studii – analyzovány byly data 15 067 pacientů podstupivších CABG v 52 centrech v USA mezi léty 2003–2006 (18). Sledovanými endpointy byly hospitalizační mortalita, ischemické a trombotické příhody a výskyt krvácivých kompli-

kací. Sledované byly rovněž kombinované endpointy hospitalizační mortality a/nebo ischemické a trombotické příhody a hospitalizační mortality a/nebo rehospitalizace do 30 dnů. Výběr léčby (DAPT či ASA) byl na rozhodnutí chirurga, užití DAPT bylo dokumentováno u 3 268 pacientů, clopidogrel byl do léčby přidáván do 2 dnů od provedení CABG. Při srovnání skupin (DAPT vs. samotný aspirin) byla nižší nemocniční mortalita zaznamenána ve skupině užívající DAPT. Výskyt ischemických a trombotických příhod byl v obou skupinách obdobný. Nebyl rozdíl mezi pacienty operovanými s a bez použití mimotělního oběhu a u pacientů léčených pro stabilní formu ICHS. Poněkud překvapivě byl zjištěn signifikantně vyšší počet krvácivých komplikací ve skupině léčené pouze aspirinem, což mohlo být způsobeno tím, že clopidogrel byl předepisován pacientům s předpokládaným nižším rizikem krvácení (tabulka 3). Oproti literárním údajům byla v této studii o něco vyšší mortalita ve skupině pacientů léčených bez použití MTO oproti pacientům léčeným s použitím MTO (2,6 % vs. 2,2 %). Rovněž v této studii byl zjištěn velký rozdíl v užívání DAPT mezi jednotlivými nemocnicemi (5,4–38,3 %).

Efekt duální antiagregace ve srovnání s monoterapií ASA byl zkoumán v prospektivní observační studii u 591 konsekutivních pacientů podstupujících OPCAB v letech 2000–2004 (19). U 4 pacientů byla nutná konverze na operaci v mimotělním oběhu, tyto pacienti byli zahrnuti v konečné analýze výsledků. Pacienti byli léčeni kyselinou acetylosalicylovou 325 mg denně, s prvním podáním do 6 hodin od operace. Clopidogrel v dávce 75 mg denně byl podáván od prvního pooperačního dne. Pacienti užívající clopidogrel měli redukovanou dávku ASA na 81 mg denně. Ve studii byli zahrnuti i pacienti s akutním koronárním syndromem (IM < 1 týden před operací). Clopidogrel v kombinaci s ASA užívalo 325 pacientů, z toho 186 pacientů po dobu 30 dnů (rizikový interval pro časný uzávěr graftu) a 139 pacientů po dobu delší než 30 dnů (33,6 ± 12 měsíců). 266 pacientů užívalo pouze ASA. Užívané byly arteriální grafty (mamární tepna, radiální tepna a venózní grafty). Ve skupině léčené DAPT byl statisticky významně vyšší počet pacientů s 3 a více grafty (86,2 % vs. 74,4 %, p = 0,001) a statisticky menší počet pacientů, kteří po operaci kouřili (2,8 % vs. 6,4 %, p = 0,033), jinak se skupiny mezi sebou nelišily. Sledovanými parametry byly rekurentní angina pectoris, akutní infarkt myokardu, srdeční selhání, koronární reintervence ať již PCI či CABG, kardiální a nekardiální úmrtí. Jako rekurence symptomů byly klasifikované: rekurence anginy pectoris, akutní infarkt myokardu, nové srdeční selhání, jako „adverse events“ byly klasifikované: infarkt myokardu, koronární re-

intervence a jakákoliv srdeční smrt (včetně náhlé srdeční smrti). Ve skupině léčené clopidogrelem byla statisticky významně snížena rekurence symptomů ($p < 0,0001$) a adverse events ($p < 0,0001$), v multivariační analýze však podávání clopidogrelu více než 30 dní nedosáhlo v těchto endpotech statistické významnosti. Pooperační podávání clopidogrelu nemělo vliv na celkovou mortalitu (p neuvedeno). Ve studii nebyl pozorován prospěch z dlouhodobého podávání clopidogrelu oproti 30dennímu užívání v žádném z jednotlivých endpointů. Pokud jde o výskyt krvácení, mezi skupinami s a bez clopidogrelu nebyl rozdíl mezi ztrátami do hrudních drénů, v nutnosti reoperace pro krvácení, ani ve výskytu krvácivých komplikací během celého follow-up (s hodnotami $p = 0,46$, $p = 0,22$ a $p = 0,8$ v uvedeném pořadí).

Malá, prospektivní, otevřená randomizovaná studie s 29 pacienty podstupujícími OPCAB (14 pacientů užívalo clopidogrel 75 mg denně + ASA 150 mg denně, 15 pacientů užívalo pouze ASA 150 mg denně) zkoumala s využitím modifikované trombelastografie (TEG) inhibici trombocytů u pacientů na DAPT oproti pacientům se samotným aspirinem (20). TEG vyšetření bylo provedeno předoperačně, dále první a pátý pooperační den a poté po jednom a dvou měsících od operace. Pátý pooperační den TEG výsledky svědčili pro hyperkoagulační stav (obdobně jako v jiných pracích), bez rozdílů mezi skupinami. Hyperkoagulační stav nevedl k žádné klinické příhodě. Jediný signifikantní rozdíl v inhibici trombocytů (s větší inhibicí ve skupině léčené clopidogrelem 36,1 % vs. 13 %) byl zaznamenán při vyšetření 1 měsíc po OPCAB (hodnota p neuvedena). Ve skupinách nebyl rozdíl mezi pooperačním a pooperačním krvácením, či potřebě erymas a dalších krevních derivátů.

Studie CRYSSA (prevention of Coronary artery bypass occlusion After off-pump procedures) byla prospektivní randomizovaná kontrolovaná studie, ve které se autoři zaměřili na kvalitativní a kvantitativní hodnocení funkce destiček, srovnání CT koronarografických nálezů a na klinické výstupy (2). Ve studii bylo vyšetřeno 300 konsekutivních pacientů, kteří podstoupili v letech 2006–2009 izolovaný CABG bez použití mimotělního oběhu pro stabilní koronární nemoc a kterým byl naší alespoň 1 venózní graft. Jedním z exclusion kritérií ve studii byl poněkud překvapivě diabetes mellitus (s odůvodněním zvýšené agregability destiček a vyšší prevalence aspirinové rezistence u diabetiků). U všech pacientů byl proveden bypass pomocí LIMA (rutinně našíváný na RIA), dále byly využity tepenné grafty RIMA a arteria radialis a venózní grafty.

Pacienti byli randomizováni do skupiny léčené pouze ASA 100 mg/den (150 pacientů) a skupiny léčené ASA 100 mg/den + clopidogrel 75 mg/den (150 pacientů). Randomizace byla zaslepená. Léčba byla zahájena při odpadech do hrudních drénů < 50 ml/h ve dvou po sobě následujících hodinách (aplikace léků byla ve studii zahajována 28 ± 12 hodin od operace) a pokračovala po dobu 12 měsíců. Pacientům byly opakovaně prováděny krevní odběry k hodnocení agregace destiček (podrobnosti v originálním textu). CT koronarografie k ověření průchodnosti graftů 12 měsíců po operaci byla prováděna pomocí 64 slice multidetektorového CT. Primárním endpointem bylo ověření, zda přidání clopidogrelu zvýší počet pacientů po OPCAB plně odpovídajících na protideštičkovou léčbu. Sekundárními endpointy byly efekt DAPT na průchodnost graftů po 12 měsících, zhodnocení rizika krvácivých komplikací (dle definice studie CURE) a nakonec zhodnocení výskytu kardiovaskulárních příhod – kompozitního endpointu složeného ze srdeční smrti, opakované revaskularizace (CABG či PCI), infarktu myokardu a cerebrovaskulárních příhod.

Maximální efekt protideštičkové léčby byl dosažen po 3–5 dnech od jejího zahájení. Po 5 dnech léčby byl výskyt aspirinové rezistence v obou skupinách obdobný – cca u 32 % pacientů. Ve skupině léčené clopidogrelem byla rezistence na clopidogrel pozorována u 22 % pacientů a smíšená rezistence na ASA i clopidogrel u 12,6 % pacientů (po 30 dnech u 10,6 % pacientů). U pacientů vnímavých k ASA i clopidogrelu byl prokázán synergický efekt této léčby.

CT koronarografii podstoupilo 288 pacientů (144 v každé skupině), hodnoceno bylo celkem 922 graftů. Ve skupině léčené duální antiagregační léčbou signifikantně méně pacientů mělo uzavřené jakéhokoliv graftu (15,2 % vs. 27 %, $p = 0,02$). Při analýze uzávěru graftů byl ve skupině léčené DAPT zjištěn statisticky významně nižší počet uzavřených venózních graftů (7,4 % vs. 13,1 %, $p = 0,04$). U arteriálních graftů rozdíly nebyly signifikantní, s uzavěrem 4 graftů v ASA skupině a 3 graftů v DAPT skupině. V multivariační analýze byl synergický efekt ASA a clopidogrelu silným prediktorem průchodnosti graftů ($p < 0,01$).

Ve studii nebyl zjištěn statisticky významný rozdíl v krevních ztrátách do drénů ($p = 0,2$), ve výskytu velkých ($p = 1$) a malých ($p = 0,5$) krvácivých komplikací. Přestože ve skupině léčené clopidogrelem byl poloviční výskyt kompozitního endpointu kardiovaskulárních příhod, nebylo dosaženo statistické významnosti ($n = 7$ vs. $n = 14$, $p = 0,1$). Rovněž rozdíly v jednotlivých kardiovaskulárních endpotech nebyly statisticky signifikantní.

Gao a kol. provedli prospektivní randomizovanou studii s 249 konsekutivními pacienty podstupujícími první izolovaný CABG (off-pump i on-pump), kterým byl naší alespoň 1 venózní graft (21). Po CABG bylo 124 pacientů léčených kombinací ASA 100 mg/den a clopidogrel 75 mg/den a 125 pacientů bylo léčeno samotnou ASA 100 mg/den. Studijní medikace byla podávána hemodynamicky stabilním pacientům, u kterých krevní ztráty do drénů byly < 30 ml/hod alespoň po dobu 2 hodin. Medikace musela být podána do 48 hodin od operace a pacienti na DAPT ji užívali po dobu 3 měsíců. Primárním endpointem byla incidence okluze graftů 3 měsíce po operaci hodnocena multi-slice CT koronarografií (MSCTA). Sekundárními endpointy pak vliv podávané léčby na výskyt kardiovaskulárních příhod (srdeční smrt, infarkt myokardu a potřeba revaskularizace). MSCTA po 3 měsících podstoupilo 224 pacientů, hodnoceno bylo 704 graftů. Byl nalezen statisticky významný rozdíl ve výskytu okluze venózních graftů ve skupině léčené DAPT oproti skupině léčené pouze ASA (8,4 % vs. 14,3 %, $p = 0,043$). Nebyl signifikantní rozdíl ve výskytu okluze u arteriálních graftů ani u všech graftů (arteriálních i venózních dohromady). Duální antiagregační léčba byla v multivariační analýze nezávislým prediktorem průchodnosti venózního graftu ($p = 0,045$). Ve studii nebyly zaznamenány žádné signifikantní rozdíly ve výskytu kardiovaskulárních příhod (p neuvedeno).

Pro úplnost dodáváme, že v „zrcadlové“ studii k té předchozí, která randomizovala 197 pacientů po CABG (off-pump i on-pump) k užívání buď ASA 100 mg + clopidogrel 75 mg denně nebo pouze clopidogrelu 75 mg denně a která hodnotila průchodnost graftů po 1 měsíci a po 1 roce (hodnocení MSCTA), neprokázala signifikantní rozdíl v průchodnosti graftů mezi skupinami (22).

Studie, které spíše zpochybňují užívání DAPT po CABG

Efekt duální antiagregace ve srovnání s monoterapií ASA na 30denní mortalitu a 4leté přežití byl zkoumán v retrospektivní observační studii pacientů po prvním CABG (23). Jednalo se o skupinu 4 297 pacientů, kteří operaci podstoupili v letech 2000–2005 a byli propuštěni z nemocnice. Na základě lékové preskripce při dimisi byly rozděleny do dvou skupin: pacienti s DAPT (979 pacientů) a pacienti na monoterapii ASA (3 318 pacientů). Byli zde zahrnuti i pacienti indikováni k urgentní chirurgické revaskularizaci (lze tedy předpokládat, že část z nich byla operována

pro akutní koronární syndrom). Podobně jako v práci Sørensen a kol. analýza celé skupiny byla provedena i analýza 1 924 pacientů párovaných s využitím propenzity skóre (962 v každé skupině). Mezi pacienty léčenými duální antiagregací byl v předchorobí statisticky významně vyšší výskyt CMP a TIA, arteriální hypertenze, dyslipidémie, diabetu mellitu a periferní aterosklerózy. Naopak zde byl statisticky významně nižší výskyt chlopenních vad a srdečního selhání NYHA III-IV. V populaci párované s využitím propenzity skóre ve sledovaných parametrech statisticky významné rozdíly nebyly zaznamenány. V celé studované populaci, a stejně tak v analyzované podskupině pacientů s využitím propenzity skóre, nebyly zjištěny signifikantní rozdíly v 30denní mortalitě ani v 4letém přežití (tabulka 4). Ve studii nebyla sledována compliance pacientů k léčbě, výskyt reinfarktů ani nutnost opakovaných revaskularizací.

Teoretickým podkladem studie CASCADE (The Clopidogrel After Surgery for Coronary Artery Disease) bylo experimentální pozorování, že clopidogrel (na rozdíl od ASA) na tkáňových kulturách a na zvířecích modelech inhibuje intimální hyperplazii a mohl by tedy příznivě ovlivňovat jeden ze základních mechanismů okluze venózních graftů u pacientů po CABG (24). Jednalo se o dvojité zaslepenou prospektivní studii, probíhající v letech 2006–2009, zahrnující 113 pacientů podstupujících CABG, kteří byli randomizováni do skupiny (57 pacientů) užívající ASA (162 mg/den) + placebo anebo do skupiny (56 pacientů) užívající ASA (162 mg/den) + clopidogrel (75 mg/den). Studijní medikace byla podávána po dobu 1 roku. Primárním endpointem byla intimální hyperplazie venózních graftů hodnocena intravaskulárním ultrazvukem (IVUS), sekundárními endpointy pak byly průchodnost graftů (hodnocena koronarografií), výskyt velkých kardiiovaskulárních příhod a závažných krvácení. Zařazení byli pacienti operováni off-pump i on-pump. Všichni pacienti po dobu trvání studie dostávali 162 mg aspirinu denně. Po 1 roce DAPT neredukovala statisticky významně intimální hyperplazii SVG (DAPT $4,1 \pm 2 \text{ mm}^2$ vs. aspirin $4,5 \pm 2,1 \text{ mm}^2$, $p = 0,44$). Průchodnost graftů se po jednom roce rovněž nelišila. Nebyl rozdíl v incidenci závažných kardiiovaskulárních komplikací po 1 měsíci ani po 1 roce. Bylo zjištěno pouze 1 větší krvácení – u pacienta užívajícího DAPT. Studie neměla statistickou sílu na hodnocení klinických událostí.

PAPA CABG (7) (Preoperative Aspirin and Postoperative Antiplatelets in Coronary Artery Bypass Grafting) byla randomizovaná, zaslepe-

ná, placebem kontrolovaná pilotní studie, která hodnotila účinnost DAPT na průchodnost graftů po 30 dnech od chirurgické revaskularizace s použitím mimotělního oběhu. 49 pacientů dostalo nasycovací dávku clopidogrelu (300 mg) a 325 mg aspirinu 6–48 hodin od CABG (při absenci významného krvácení do drénů), tito pacienti dále užívali 75 mg clopidogrelu a 81 mg aspirinu denně. Placebovou skupinu tvořilo 50 pacientů, kteří užívali aspirin a placebo (aspirin ve stejném režimu včetně „nasycovací dávky“ jako pacienti v DAPT skupině). Primárním endpointem byla průchodnost graftů hodnocena CT koronarografií, sekundárními endpointy byl infarkt myokardu, cévní mozková příhoda a úmrtí. Po přibližně 50 dnech (medián) po AKB byla průchodnost graftu hodnocena CT koronarografií (tu podstoupilo ve skupině léčené clopidogrelem 40 pacientů, ve skupině s placebem 39 pacientů). Nebyl zjištěn signifikantní rozdíl v počtu okludovaných graftů, ani v počtu pacientů s okludovanými grafty mezi skupinami. Statisticky významný rozdíl ve prospěch DAPT byl zaznamenán pouze v počtu okludovaných graftů z arteria radialis a v počtu pacientů s okludovaným graftem z arteria radialis (tabulka 5). V DAPT skupině byla zaznamenána 1 cévní mozková příhoda a 1 úmrtí, ve skupině s placebem k těmto příhodám nedošlo. Ani v jedné ze skupin nebyl diagnostikován infarkt myokardu v pooperačním období. Nebyl zjištěn signifikantní rozdíl v žádném ze sekundárních endpointů mezi skupinami. Pokud jde o výskyt krvácivých komplikací, nebyl nalezen signifikantní rozdíl v krvácení do drénů, v množství podaných krevních derivátů, velkém ani malém krvácení během follow-up. Studie PAPA-CABG neprokázala superioritu léčby DAPT oproti aspirinu v prevenci okluze graftů po on-pump revaskularizaci, vyjma lepší průchodnosti graftů arteria radialis. Skupiny se však od sebe lišily – ve skupině s DAPT bylo více aktivních kuřáků a více pacientů se stenózou

kmene levé koronární tepny. Follow-up ve studii trval pouze 30 dnů, dlouhodobý efekt DAPT na základě výsledků této studie nelze hodnotit.

Ibrahim a kol. v malé studii hodnotili efekt duální antiagregace na průchodnost graftů u pacientů po OPCAB (25). Jednalo se o 94 konsektivních pacientů, kteří podstoupili OPCAB v letech 1997–2002. Prvních 36 pacientů bylo léčeno pouze ASA (75–160 mg denně), dalších 58 pacientů dostalo navíc clopidogrel 75 mg denně. 62 pacientů z této skupiny podstoupilo průměrně za 185 dní CT angiografické vyšetření koronárních tepen, celkem bylo vyšetřeno 82 graftů. Výsledky byly následující (první je uváděná skupina léčená DAPT): průchodnost všech graftů 93 % vs. 84 % (ns), průchodnost LIMA graftů 96 % vs. 92 % (ns) a průchodnost venózních graftů 87 % vs. 66 % (ns). Byl naznačen trend k větší průchodnosti graftů u pacientů léčených duální antiagregací, avšak nedosáhl statistické významnosti.

Studie probíhající, či dosud nepublikované

V únoru 2013 měla být dokončena studie Univerzity v Záhřebu (26). Jednalo se o prospektivní randomizovanou studii s cílem zjistit, zda podávání DAPT po CABG u pacientů s dokumentovanou aspirinovou rezistencí povede k nižšímu výskytu kardiiovaskulárních příhod během 6měsíčního sledování. Složeným endpointem bylo: úmrtí, nefatální IM, CMP a rehospitalizace pro kardiální onemocnění. Zařazeno mělo být 200 pacientů, všem mělo být podáno 300 mg ASA 6 hodin po operaci (při nízkém krvácení do drénů). Čtvrtý pooperační den se agregometricky měřila aktivita destiček a pacienti s prokázanou aspirinovou rezistencí byli následně randomizováni k léčbě clopidogrelem a ASA, druhá skupina byla léčena pouze ASA (v obou případech ASA 300 mg denně). Cílem studie bylo zjistit, zda užití DAPT po CABG povede k lepším klinickým výsledkům u pacientů s prokázanou aspirinovou rezistencí.

Tabulka 4. Výskyt endpointů v retrospektivní analýze Sanona, et al.

	Endpointy	DAPT	ASA	p
Celá skupina	30denní mortalita	0,10 %	0,18 %	$p = 0,59$
	4leté přežití	87,9 %	88,8 %	$p = 0,43$
Analýza podskupiny pacientů s využitím propenzity skóre	30denní mortalita	0,10 %	0,21 %	$p = 0,56$
	4leté přežití	87,8 %	87,1 %	$p = 0,74$

Tabulka 5. Výsledky studie PAPA-CABG

	DAPT	ASA	p
Počet okludovaných graftů	5,0 %	7,1 %	$p = 0,43$
Počet pacientů s okludovanými grafty	17,5 %	23,1 %	$p = 0,54$
Počet okludovaných graftů a. radialis	10 %	43,8 %	$p = 0,03$
Počet pacientů s okludovanými grafty a. radialis	10,5 %	43,8 %	$p = 0,05$

Zaznamenávány byly rovněž krvácivé komplikace. Výsledky však dosud publikované nebyly.

Studie ASAP-CABG (Aspirin and Plavix Following Coronary Artery Bypass Grafting) (27) je randomizovaná dvojité zaslepená, placebem kontrolovaná studie, která zkoumá efekt duální antiagregace ve srovnání se samotnou ASA u pacientů podstupujících CABG, randomizováno má být kolem 150 pacientů, délka podávání léčby má být 12 měsíců. Primárním endpointem je incidence > 50% stenózy graftu. Průchodnost graftů bude hodnocena CT angiografií 2 týdny a 52 týdnů po operaci. Sekundárním endpointem jsou rozdíly v krvácivých komplikacích mezi skupinami a procento závažných kardiovaskulárních příhod (angina pectoris, jakékoliv trombotické příhody a infarkt myokardu). Předpokládaný termín ukončení je červenec 2014.

TEG-CABG (ThromboElastoGraphic Coagulation Status and Antiplatelet Therapy after Coronary Artery Bypass Graft Surgery) (28) je prospektivní randomizovaná otevřená studie, hodnocení průchodnosti graftů bude zaslepené. Do studie má vstoupit 250 pacientů s předoperačně dle TEG-u zjištěnou hyperkoagulabilitou, pacientů budou randomizováni k léčbě clopidogrelem (včetně podání loading dose) s ASA, nebo ASA samotné po dobu 3 měsíců po CABG. Primárním endpointem je průchodnost graftů hodnocena MSCT po 3 měsících od operace (autoři předpokládají vyšší průchodnost venózních graftů u pacientů na duální antiagregaci). Sekundárními endpointy jsou výskyt trombembolických komplikací (infarkt myokardu, CMP, plicní embolie), kardiovaskulární úmrtí po 3 měsících a dále předoperační a pooperační koagulační profil pacientů včetně rezistence na ASA a clopidogrel. Předpokládaný termín ukončení studie je září 2014.

Noví antagonisté P2Y₁₂ receptorů

Ticagrelor je reverzibilní, přímo účinkující perorálně podávaný antagonist receptoru P2Y₁₂, který vede k větší a konzistentnější inhibici ADP receptoru než clopidogrel. Současně má ve srovnání s clopidogrelem rychlejší nástup i odeznívání účinků. To může představovat výhodu u pacientů indikovaných k provedení CABG. Studie PLATO (Platelet Inhibition and Patients Outcomes) byla mezinárodní, prospektivní, randomizovaná, dvojité slepá studie s 18 624 pacienty hospitalizovanými pro akutní koronární syndrom. Pacienti byli randomizováni k léčbě ticagrelorem nebo clopidogrelem do 24 hodin od nástupu posledních symptomů koronární ischemie (29). Všichni

pacienti dostávali současně ASA (pokud nebyla přítomná intolerance). Studijní medikace byla podávána 6–12 měsíců. Ve studii byla prokázána superiorita ticagreloru vůči clopidogrelu v prevenci kardiovaskulární a celkové mortality, infarktu myokardu a trombózy stentu bez zvýšení rizika velkého krvácení v populaci pacientů s akutním koronárním syndromem. V této studii 1 899 pacientů (10,2%) podstoupilo CABG kdykoliv během studie po randomizaci a 1 261 pacientů (6,8%) podstoupilo CABG do 7 dnů od vysazení studijní medikace. U těchto 1 261 pacientů (632 léčených ticagrelorem a 629 léčených clopidogrelem) byla provedena retrospektivní analýza – srovnání pacientů užívajících ticagrelor a clopidogrel. Medián doby užívání studijní medikace byl 224 dnů (znovunasazení studijní medikace proběhlo do 7 dnů od CABG u 57% pacientů a do 14 dnů od CABG u 84% pacientů). Primární kompozitní endpoint představovaly výskyt kardiovaskulárního úmrtí, infarktu myokardu a CMP. Sekundárními endpointy byly jednotlivé komponenty primárního endpointu, celková mortalita a mortalita v souvislosti s CABG. Primárním bezpečnostním endpointem byl čas od CABG do prvního významného krvácení. V této subanalýze nebyl mezi pacienty léčenými ticagrelorem a clopidogrelem zjištěn signifikantní rozdíl ve výskytu primárního endpointu, CMP, ani infarktu myokardu. Statisticky významné rozdíly byly zjištěny pro kardiovaskulární a celkovou mortalitu (tabulka 6). Při další analýze bylo zjištěno, že celková mortalita se lišila u pacientů, kterým byla studijní medikace vysazena 2 až 4 dny před operací, zatímco u pacientů, kterým byla studijní medikace vysazena 1 den a méně nebo 5 dnů a více před operací se celková mortalita nelišila. Tento nálezy by sice mohl naznačovat, že přítomnost reziduální aktivity clopidogrelu představuje pro pacienty podstupující CABG ve srovnání s ticagrelorem zvýšené riziko, nutno však doplnit, že vyšší mortalita ve skupině léčené clopidogrelem nebyla podmíněna krvácivými komplikacemi. Rozdíl v mortalitě mezi skupinami léčenými ticagrelorem a clopidogrelem mohl být podmíněn jednak

jinými kardiovaskulárními příhodami (arytmie, náhlá smrt, srdeční selhání), jakož i „non-KVS“ příhodami (infekce, sepse). V literatuře byl popsán vyšší výskyt sepse u chirurgických pacientů léčených clopidogrelem, nelze tedy vyloučit, podíl obdobného mechanismu na horší prognóze pacientů po CABG (ve srovnání s ticagrelorem). Nebyl zjištěn statisticky významný rozdíl ve velkých a ani v život ohrožujících či fatálních krváceních v souvislosti s CABG mezi skupinami. Rovněž pokud jde o pokles hemoglobinu a podání transfuzí do 7 dnů od CABG, nebyl mezi skupinami zjištěn signifikantní rozdíl. Jednalo se o retrospektivní analýzu nerandomizované podskupiny pacientů ze studie PLATO.

Na rozdíl od ticagreloru je prasugrel prekursor léčiva, který se in vivo metabolizuje na aktivní metabolit a neaktivní metabolity. Jedná se o ireverzibilního antagonistu P2Y₁₂ receptoru. Ve studii TRITON-TIMI 38 (Trial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition with Prasugrel – Thrombolysis In Myocardial Infarction 38) bylo 13 608 pacientů s akutním koronárním syndromem indikovaných k perkutánní koronární intervenci randomizováno k podání nasycovací dávky prasugrelu 60 mg nebo clopidogrelu 300 mg a následně k léčbě prasugrelem 10 mg denně nebo clopidogrelem 75 mg denně po dobu 6–15 měsíců (30). Bylo požadováno současné užívání ASA v doporučené dávce 75–162 mg denně. Primárním kompozitním endpointem bylo úmrtí z kardiovaskulárních příčin, nefatální infarkt myokardu a nefatální cévní mozková příhoda. Primárními bezpečnostními endpointy byly TIMI velké krvácení bez souvislosti s CABG, TIMI život ohrožující krvácení bez souvislosti s CABG a TIMI velké a malé krvácení. Během své účasti ve studii 485 pacientů podstoupilo CABG (případně v kombinaci s dalšími procedurami). Z této skupiny pacientů byla vyselektovaná kohorta 346 pacientů, kteří podstoupili izolovaný CABG a kterým byla podána studijní medikace před KCH operací (173 pacientů prasugrel, 173 pacientů clopidogrel). V retrospektivní analýze u těchto pacientů bylo jako primární bezpeč-

Tabulka 6. Studie PLATO - výsledky retrospektivní analýzy podskupiny pacientů podstupujících chirurgickou revaskularizaci během své účasti ve studii. Primární kompozitní endpoint: výskyt kardiovaskulárního úmrtí, infarktu myokardu a CMP. Vysvětlení zkratk viz předchozí text

	Ticagrelor	Clopidogrel	p
Primární endpoint	10,6 %	13,1 %	p = 0,29
CMP	2,1 %	2,1 %	p = 0,70
IM	6,0 %	5,7 %	p = 0,82
KVS mortalita	4,1 %	7,9 %	p < 0,01
Celková mortalita	4,7	9,7 %	p < 0,01

nostní endpoint hodnoceno krvácení do drénů v prvních 12 hodinách po CABG. Sekundárními bezpečnostními endpointy pak byla incidence chirurgické revize pro krvácení, mortalita do 30 dnů po operaci, výskyt úmrtí z kardiovaskulárních příčin, nefatální infarkt a nefatální CMP do 30 dnů po operaci. 85 % CABG bylo provedeno elektivně, ve skupině léčené clopidogrelem bylo signifikantně více pacientů s chronickou obstrukční plicní nemocí a signifikantně více CABG provedených on-pump. Ve skupině léčené prasugrelem byly ve srovnání se skupinou léčenou clopidogrelem signifikantně vyšší krevní ztráty do drénů do 12 hod. od operace ($p = 0,05$) a signifikantně vyšší počet transfuzí trombocytů (17,96 % vs. 9,82 %, $p = 0,033$) a průměrný počet transfuzí trombocytů (0,78U vs. 0,39U, $p = 0,047$). Naproti tomu průměrný počet erymas (2,1U vs. 1,7U, $p = 0,442$) a průměrný počet všech podaných krevních preparátů (4,4U vs. 3,0U, $p = 0,463$) byl sice vyšší ve skupině pacientů léčené prasugrelem, nikoliv však signifikantně. Celková mortalita a mortalita z kardiovaskulárních příčin byla statisticky významně nižší v kohortě léčené prasugrelem oproti kohortě léčené clopidogrelem (tabulka 7), rozdíly v incidenci CMP a IM v originálním textu uváděny nejsou. Rozdíl v mortalitě byl patrný při vysazení studijní medikace 1 a více dnů před CABG. Při jejím vysazení v den operace byla mortalita mezi skupinami obdobná. Pooperačně studijní medikaci znovu začalo užívat 129 pacientů randomizovaných k léčbě prasugrelem a 122 pacientů randomizovaných k léčbě clopidogrelem. Mortální benefit z užívání prasugrelu se jevil obdobný bez ohledu na to, zda pacienti v jeho užívání po operaci pokračovali, či nikoliv.

Diskuze (shrnutí)

Do dnešního dne nebyla provedena žádná velká prospektivní, randomizovaná, dvojité slepá studie, která by posuzovala efekt duální antiagregace (ať již s clopidogrelem, prasugrelem, či ticagrelem) oproti léčbě samotnou ASA na klinické endpointy u pacientů podstupujících CABG. K dispozici máme retrospektivní analýzy z velkých studií, které trend k lepším klinickým endpointům naznačily bez dosažení statické významnosti (14, 15), nebo retrospektivní analýzy velkých souborů pacientů, z nichž některé prospěch z duální antiagregace po CABG naznačují (17, 18), jiné nikoliv (23). Retrospektivní analýzy podskupin pacientů, kteří podstoupili CABG ve studiích PLATO a TRITON-TIMI 38 nesrovnávali ticagrelor, potažmo prasugrel s placebem, ale s clo-

pidogrelem. V obou studiích byla prokázána superiorita nových antagonistů P2Y₁₂ receptorů oproti clopidogrelu v ovlivnění celkové a kardiovaskulární mortality, avšak u pacientů léčených prasugrelem byl tento výsledek dosažen za cenu významného zvýšení rizika krvácení (29, 30). Navíc, podobně jako ve studii CURE, jako rozhodující se v těchto studiích jeví podávání nových antagonistů P2Y₁₂ receptorů před samotnou operací, nikoliv po ní. V menší prospektivní studii byl prokázán příznivý efekt duální antiagregace oproti léčbě samotnou ASA u pacientů podstupujících OPCAB na recidivaci symptomů a výskyt adverse events po 30 dnech, nebyl ale prokázán benefit delšího užívání duální agregace (19). V jiné studii pacientů revaskularizovaných bez použití MTO byl ve skupině léčené duální antiagregací po průměrné době 185 dnů pouze naznačen trend k lepší průchodnosti venózních graftů oproti pacientům léčeným samotnou ASA, rozdíl v průchodnosti tepenných graftů zaznamenan nebyl (25). V dalších prospektivních studiích byl prokázán příznivý efekt podávání duální antiagregace na průchodnost venózních (nikoliv však arteriálních) graftů u pacientů podstupujících OPCAB (průchodnost hodnocena po 12 měsících) (2) a u pacientů podstupujících OPCAB i on-pump CABG (průchodnost hodnocena po 3 měsících) (21). Navzdory faktu, že selhání graftu je považováno za nezávislý rizikový faktor úmrtí, infarktu myokardu a potřeby opakované revaskularizace (7), v klinických endpointech nebyl v těchto studiích zjištěn statisticky významný rozdíl. Rovněž nebyl zjištěn statisticky významný rozdíl ve výskytu intimální hyperplazie venózních graftů, v průchodnosti graftů ani v incidenci závažných kardiovaskulárních komplikací po 1 měsíci ani po 1 roce v další prospektivní studii srovnávající duální antiagregaci (podávané 1 rok) oproti samotné ASA u pacientů revaskularizovaných s i bez použití MTO (24). V prospektivní studii hodnotící účinnost DAPT na průchodnost graftů po 30 dnech od chirurgické revaskularizace s použitím MTO oproti léčbě samotnou ASA (hodnocení CT koronarografií) nebyl mezi skupinami zjištěn signifikantní rozdíl v počtu okludovaných graftů, v počtu pacientů s okludovanými grafty, ani v klinických endpointech. Statisticky významný

rozdíl ve prospěch DAPT byl zaznamenán pouze u graftů z arteria radialis, a to jak v počtu okludovaných graftů, tak i v počtu pacientů s okludovaným graftem z arteria radialis (7).

Je tedy zřejmé, že navzdory poměrně jasným doporučením ohledně indikace duální antiagregace u pacientů podstupujících chirurgickou revaskularizaci z indikace akutního koronárního syndromu, evidence z dostupných studií není zdaleka tak přesvědčivá, jako je tomu v případě indikace duální antiagregace u pacientů léčených PCI. Je jistě zajímavé, že prakticky žádná ze studií zabývajících se vlivem duální antiagregace na průchodnost graftů neprokázala vliv užití DAPT oproti ASA na průchodnost arteriálních graftů (s výjimkou graftů z a. radialis) (7). Dlouhodobá průchodnost v současné době nepoužívanějšího arteriálního graftu (LIMA-RIA) je excelentní a zatímco pro průchodnost žilních bypassů je užití ASA prakticky *conditio sine qua non*, efekt ASA na průchodnost arteriálních bypassů doložena není.

Jak je patrné z provedených studií, pozornost se nesoustředila pouze na indikaci clopidogrelu po chirurgické revaskularizaci prováděné pro akutní koronární syndromy, ale i na pacienty operované pro stabilní koronární nemoc, a volbu provedení revaskularizace off-pump, či on-pump. Výhodou OPCAB oproti on-pump CABG je nižší výskyt perioperačních infarktů myokardu, renálního selhání, CMP, či nutnosti podání transfuzí (31, 32, 33, 34). Na druhou stranu je po OPCAB pooperačně popisován hyperkoagulační stav (20, 35) a redukce průchodnosti graftů vena saféna oproti on-pump chirurgii (36). Existují práce, které naznačují, že ačkoliv je off-pump CABG spojen s nižší krátkodobou mortalitou a morbiditou, byl u pacientů po OPCAB pozorován vyšší počet následných revaskularizací (33, 36). Naproti tomu, CABG s použitím mimotělního oběhu (MTO) navozuje hypokoagulační stav (při použití MTO a hypotermie dochází k poklesu trombocytů, konzumpci koagulačních faktorů, hemodiluci, na hypokoagulačním stavu se podílí reziduální hladiny heparinu, atd.) (35). Po CABG s použitím mimotělního oběhu je popisovaná také přechodná aspirinová rezistence. Jedním z možných vysvětlení této rezistence na ASA po operacích v MTO je zvýšené uvolňování nových trombocytů v reakci na trombocy-

Tabulka 7. Studie TRITON-TIMI 38 – výsledky retrospektivní analýzy podskupiny pacientů podstupujících chirurgickou revaskularizaci během své účasti ve studii

	Prasugrel	Clopidogrel	p
KVS mortalita	1,73 %	6,94 %	$p = 0,047$
Celková mortalita	2,31 %	8,67 %	$p = 0,025$

topenii navozenou mimotělním oběhem. Tyto nové trombocyty nejsou acetylované ASA a dochází tak k přechodné rezistenci na ASA (v intervalech mezi podáním ASA) (37). Přechodná aspirinová rezistence byla popsána u víc než 2/3 pacientů časně po CABG s použitím mimotělního oběhu. V menší míře se vyskytuje i u pacientů po OPCAB, v jedné malé studii byl její výskyt v první pooperační den popsán u 30% pacientů podstupujících OPCAB (38). Definitivní odpověď na otázku eventuálního prospěchu z duální antiagregace však práce zabývající se operacemi bez použití mimotělního oběhu nepřinesly.

Část výše uvedených prací řešila problematiku krvácení u pacientů podstupujících CABG, kterým byl následně podáván clopidogrel, ve většině z nich byl trend k větším krvácivým komplikacím, či vyššímu výskytu krvácivých komplikací, nikoliv však staticky významný. Ve studii CURE nebyl mezi skupinami užívajícími DAPT a pouze ASA statisticky významný rozdíl v krvácivých komplikacích zaznamenán a ve studii PLATO nebyl u pacientů, kteří dostali ticagrelor před CABG zjištěn statisticky významný rozdíl v krvácivých komplikacích oproti pacientům kterým byl předoperačně podáván clopidogrel. Příznivý trend ve studii CURE u pacientů užívajících clopidogrel před CABG a superiority ticagreloru vůči clopidogrelu v retrospektivní analýze podskupiny pacientů podstupujících CABG ve studii PLATO by ve skupině pacientů indikované k revaskularizaci z důvodu akutního koronárního syndromu mohli naznačovat prospěch pro ty, kteří užívají antagonisty P2Y₁₂ receptorů před CABG. Vzhledem k výše uvedeným datům je otázkou, zda by pacienti s AKS indikovaní k chirurgické revaskularizaci neprofitovali z pozdějšího vysazení DAPT před operací.

Pro které pacienty po CABG je tedy duální antiagregace optimálním řešením?

Akutní koronární syndromy: ve světle výše uvedeného se nám jako racionální jeví tuto léčbu indikovat u pacientů operovaných pro akutní koronární syndrom tam, kde nebyla provedena úplná revaskularizace, zřejmě i u pacientů, u kterých byl k revaskularizaci RIA použit žilní graft, u pacientů s vícero žilními grafty, nebo při použití štěpů z arteria radialis. Otázkou zůstává délka podávání DAPT. Studie CURE (14), PLATO (29) a TRITON-TIMI38 (30) ukázaly prospěch z DAPT podávané spíše před, než po CABG. Část z menších prospektivních studií prokázala pozitivní efekt DAPT v krátkodobém horizontu 1 až 3 měsíců (18, 19, 21). U nemocných operovaných po předchozí PCI, u kterých nebyla bypassovaná

stentovaná tepna, duální antiagregační léčba dle našeho názoru indikovaná je.

Dále bychom duální antiagregační léčbu po CABG měli indikovat tam, kde byl zaznamenán technický problém při CABG (například stenóza v distální anastomóze, nebo okluze štěpu s klinickou symptomatologií či laboratorně potvrzenou nekrózou myokardu).

Dalším problémem je zvýšená reziduální agregace destiček přítomná u části pacientů užívajících antiagregační léčbu. Prevalence laboratorně prokazatelné zvýšené reziduální aktivity destiček u pacientů užívajících ASA je uváděná mezi 5–40%, v obdobném rozmezí je uváděná i prevalence neadekvátní odpovědi na clopidogrel (39). U pacientů, u kterých je potvrzena aspirinová rezistence, je akceptabilní alternativou monoterapie clopidogrelem, případně duální antiagregační léčba.

Aktuálně však nemáme k dispozici studie potvrzující klinický přínos léčby řízené stanovením reziduální aktivity destiček u pacientů po CABG. Jak již bylo zmíněno výše existuje i přechodná rezistence na protideštičkovou léčbu po CABG.

Clopidogrel v monoterapii je pochopitelně indikován i u pacientů s alergií na ASA, či při intoleranci ASA.

U pacientů podstupujících hybridní revaskularizaci (kombinaci PCI a CABG) je indikace duální antiagregace a délka jejího podávání dána typem implantovaných stentů a důvodem revaskularizace. U lékem potahovaných stentů je doporučovaná doba podávání duální antiagregace 1 rok, nicméně v případě implantace everolimových a zotarolimových stentů může být tato léčba zkrácena na 3 měsíce. Po implantaci holých kovových stentů je indikováno podávání duální antiagregace po dobu 1 měsíce. U akutních koronárních syndromů by pak tato léčba měla být podávána po dobu 1 roku. Při indikaci duální antiagregační léčby se vždy musíme zabývat i rizikem krvácivých komplikací. Riziko krvácení u pacientů s akutním koronárním syndromem léčeným duální antiagregační léčbou (ASA + clopidogrel) je 1,47, u triple therapy (warfarin + ASA + clopidogrel) je toto riziko již 4,05 (40). Po zveřejnění výsledků studie WOEST (41) došlo k ústupu od praxe triple therapy a v recentním upgradu doporučení ohledně antitrombotické léčby České kardiologické společnosti již uváděna není (13).

Otázka použití nových antagonistů P2Y₁₂ receptorů u pacientů po CABG zůstává nadále otevřená. Statisticky významně vyšší výskyt krvácivých komplikací zejména u prasugrelu je varující.

Závěr

Základním vodítkem při rozhodování o indikaci duální antiagregace u pacientů po chirurgické revaskularizaci jsou stávající guidelines. Doporučení ohledně užití DAPT po CABG je však postaveno převážně na retrospektivních analýzách velkých studií a menších prospektivních studiích, jejichž výsledky zdaleka nejsou jednoznačné. Zdá se, že i mezi pacienty operovanými pro akutní koronární syndrom je část pacientů, kteří z DAPT nemusí mít zřejmý prospěch. Zcela dořešena není ani otázka délky podávání DAPT u pacientů po CABG. Podání DAPT po CABG by mělo být přísně individuální a musí k tomu být jasný důvod. Pro indikaci nových antagonistů P2Y₁₂ receptorů u pacientů po CABG zatím nemáme dostatek důkazů.

Podpořeno programem PRVOUK P37/03.

Literatura

1. Horák J, Šimek S, Kovárník T, Semrád M, Lindner J, Linhart A. Hybridní revaskularizace myokardu – pohled kardiologa. *Cor et Vasa* 2012; 54(5–6): 269–282.
2. Mannacio VA, Di Tommaso L, Antignan A, De Amicis V, Vosa C. Aspirin plus clopidogrel for optimal platelet inhibition following off-pump coronary artery bypass surgery: results from the CRYSSA (prevention of Coronary artery by-pass occlusion After off-pump procedures) randomised study. *Heart* 2012; 98(23): 1710–5. doi: 10.1136/heartjnl-2012-302449. Epub 2012 Sep 2.
3. Dominik J. Kardiologie. Grada Publishing 1998.
4. Piana RN, Adams MR, Orford JL, Popma JJ, Adams DH, Goldhaber SZ. Rescue Percutaneous Coronary Intervention Immediately Following Coronary Artery Bypass Grafting. *CHEST* 2001; 120: 1417–1420.
5. Kolozsvári R, Galajda Z, Ungvári T, et al. Various clinical scenarios leading to development of the string sign of the internal thoracic artery after coronary bypass surgery: the role of competitive flow, a case series. *Journal of Cardiothoracic Surgery* 2012; 7: 12. <http://www.cardiothoracicsurgery.org/content/7/1/12>.
6. Sabik JF III. Understanding saphenous vein graft patency. *Circulation* 2011; 124: 273–275. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.039842.
7. Sun JC, Teoh KH, Lamy A, et al. Randomized trial of aspirin and clopidogrel versus aspirin alone for the prevention of coronary artery bypass graft occlusion: the preoperative aspirin and postoperative antiplatelets in coronary artery bypass grafting study. *Am Heart J* 2010; 160: 1178–1184.
8. Goldman S, Copeland J, Moritz T, et al. Starting aspirin therapy after operation. Effects on early graft patency. Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group. *Circulation* 1991; 84(2): 520–526.
9. Mangano DT, for the Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research Group. Aspirin and mortality from coronary bypass surgery. *N Engl J Med* 2002; 347: 1309–1317.
10. Dunning J, Versteegh M, Fabbri A, et al. on behalf of the EACTS Audit and Guidelines Committee. Guidelines on antiplatelet and anticoagulation management in cardiac surgery. *EJCTS* 2008; 34: 73–92.
11. Wijns W, Kolh P, Danchin N, et al. Guidelines on myocardial revascularization. The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Developed with the special contribution of the European Association for Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *European Heart Journal* 2010; 31: 2501–2555. doi: 10.1093/eurheartj/ehq277.

12. Hillis LD, Smith PK, Anderson JL, et al. 2011 ACCF/AHA Guideline for Coronary Artery Bypass Graft Surgery: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. <http://circ.ahajournals.org/content/124/23/e652>.
13. Widimský P, Moťovská Z, Vaněk T, Línková H, Kočka V. Protocols of Antithrombotic therapy in a University Cardiac Center. *Cor et Vasa* 55 (2013), e201–206. <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0010865013000295>.
14. Fox KA, Mehta SR, Peters R, et al. Benefits and risks of the combination of clopidogrel and aspirin in patients undergoing surgical revascularization for non-ST-elevation acute coronary syndrome: the clopidogrel in unstable angina, a to prevent recurrent ischemic events (CURE) trial. *Circulation* 2004; 110: 1202–1208.
15. Bhatt DL, Fox KAA, Hacke W, et al. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med* 2006; 354: 1706–1717.
16. Steinhilber SR, Berger PB, Mann JT 3rd, et al. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention. *JAMA* 2002; 288: 2411–2420.
17. Sørensen R, Abildstrøm SZ, Hansen PR, et al. Efficacy of Post-Operative Clopidogrel Treatment in Patients Revascularized With Coronary Artery Bypass Grafting After Myocardial Infarction. *JACC* 2011; 57(10): 1202–1209.
18. Kim DH, Daskalakis C, Silvestry SC, et al. Aspirin and clopidogrel use in the early postoperative period following on-pump and off-pump coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009; 138: 1377–1384.
19. Gurbuz AT, Zia AA, Vuran AC, Cui H, Aytac A. Postoperative clopidogrel improves mid-term outcome after off-pump coronary artery bypass graft surgery: a prospective study. *Eur J Cardiothorac Surg* 2006; 29: 190–195.
20. Nielsen AB, Bochsén L, Steinbrüchel DA. Hypercoagulability and platelet inhibition after OPCAB: randomized trial with clopidogrel. *Scand Cardiovasc J* 2007; 41: 325–330.
21. Gao G, Zheng Z, Pi Y, Lu B, Lu J, Hu S. Aspirin plus clopidogrel therapy increases early venous graft patency after coronary artery bypass surgery; a single-center randomized controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56: 1639–1643.
22. Gao C, Ren C, Li D, Li L. Clopidogrel and aspirin versus clopidogrel alone on graft patency after coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 2009; 88: 59–62.
23. Sanon S, Lee VV, Elayda M, Wilson JM. Use of aspirin versus clopidogrel plus aspirin after coronary artery bypass graft surgery. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis* 2009; 15: 540–544.
24. Kulik A, Le May MR, Voisine P, et al. Aspirin plus clopidogrel versus aspirin alone after coronary artery bypass grafting: the clopidogrel after surgery for coronary artery disease (CASCADE trial). *Circulation* 2010; 122: 2680–2687.
25. Ibrahim K, Tjornstrand O, Halvorsen D, et al. Effect of clopidogrel on midterm graft patency following off-pump coronary revascularization surgery. *The Heart Surgery Forum* 2006; 9(6): e851–856.
26. Gasparovic H, Petricevic M, Kopjar T, Djuric Z, Svetina L, Biocina B. Dual antiplatelet therapy in patients with aspirin resistance following coronary artery bypass grafting: study protocol for a randomized controlled trial. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01159639>
27. Slim AM, Beck R, Conner W. Aspirin and Plavix Following Coronary Artery Bypass Grafting (ASAP-CABG). <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01158703>.
28. Rafiq S, Steinbrüchel D, Johansson P, Kofoed K, Zacho M, Stissing T. ThrombElasticographic Haemostatic Status and Antiplatelet Therapy After Coronary Artery Bypass Graft Surgery (TEG-CABG). <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01046942>
29. 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 Patients Outcomes) Trial. *JACC* 2011; 57(6): 672–684.
30. Smith PK, Goodnough LT, Levy JH, et al. Mortality Benefit With Prasugrel in the TRITON-TIMI 38 Coronary Artery Bypass Grafting Cohort. *JACC* 2012; 60(5): 388–396.
31. Gundry SR, Romano MA, Shattuck OH, Razzouk AJ, Bailey LL. Seven year follow-up of coronary artery bypasses performed with and without cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1998; 115: 1273–1278.
32. Bouchard D, Cartier R. Off-pump revascularization of multivessel coronary artery disease has a decreased myocardial infarction rate. *Eur J Cardiothorac Surg* 1998; 14(Suppl I): S20–24.
33. Ivanov J, Borger MA, Tu JV, Rao V, David TE. Mid-term outcomes of off-pump versus on-pump coronary artery bypass graft surgery. *Can J Cardiol* 2008; 24(4): 34.
34. Williams ML, Muhlbaier LH, Schroder JN, et al. Risk-adjusted short- and long-term outcomes for on-pump versus off-pump coronary artery bypass graft. *Circulation* 2005; 112(Suppl 9): I366–370.
35. Quigley RL, Fried DW, Pym J, Highbloom RY. Off-pump coronary artery bypass surgery may produce a hypercoagulable patient. *The Heart Surgery Forum* 2003; 6: 94–98.
36. Kim KB, Lim C, Lee C, et al. Off-pump coronary artery bypass may decrease patency of saphenous vein grafts. *Ann Thorac Surg* 2001; 72: S1033–1037.
37. Zimmermann N, Kurt M, Wenk A, Winter J, Gams E, Hohlfield T. Is cardiopulmonary bypass a reason for aspirin resistance after coronary artery bypass grafting? *Eur J Cardiothorac Surg*. 2005; 27(4): 606–10. Epub 2005 Jan 19.
38. Wang Z, Gao F, Men J, Ren J, Modic P, Wei M. Aspirin resistance in off-pump coronary artery bypass grafting. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery* 41 (2012) 108–112, doi: 10.1016/j.ejcts.2011.04.021.
39. Plášek J, Homza M, Gumulec J, Ryzí M, Stančík R, Šípula D. Rezistence k antiagregační léčbě: klinická relevance funkčního vyšetření trombocytů. *Cor et vasa* 2012; 54(9–10): 481–489.
40. Brtko M, Dušek J. Antithrombotic therapy in patients after valve surgery with special attention to the combination of anticoagulant and antiplatelet therapy. *Cor et Vasa* 55 (2013): e164–e169. <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0010865013000118>.
41. Dewilde T, Oirbans T, Verheugt F, et al. The WOEST Trial: First randomised trial comparing two regimens with and without aspirin in patients on oral anticoagulant therapy undergoing coronary stenting. *ESC, Hotline III, München, August 28th, 2012*. In: www.clinicaltrialresults.org/...ESC%20WOEST%202012.ppt.

Článek přijat redakcí: 14. 1. 2014

Článek přijat k publikaci: 31. 3. 2014

MUDr. Andrej Myjavec

Kardiologická klinika FN Hradec Králové
Sokolská třída 581, 500 05 Hradec Králové
andrej.myjavec@fnhk.cz
