

Nová cílená aktualizace pro protidestičkovou léčbu na ESC 2017 Barcelona

Jan F. Vojáček

1. interní kardiologická klinika LF UK a FN Hradec Králové

Na výročním sjezdu ESC 2017 koncem srpna v Barceloně byla prezentována troje nová guidelines (pro STEMI, chlopenní srdeční vady a periferní tepenné onemocnění) a jeden cílený update pro duální protidestičkovou léčbu.

Cílem tohoto sdělení je krátce shrnout současná doporučení pro protidestičkovou léčbu, jak byla představena na kongresu ESC 2017.

Pro úplnost je třeba zopakovat, že jako antitrombotickou rozumíme léčbu antikoagulační nebo protidestičkovou a jejich kombinaci (obrázek 1). V současné době máme k dispozici pro antikoagulační léčbu antagonisty vitamínu K, přímé a nepřímé inhibitory trombinu či faktoru X včetně nových antikoagulancií, a pro léčbu protidestičkovou kyselinu acetylsalicylovou v monoterapii nebo v duální kombinaci s ireverzibilními či reverzibilními blokátory destičkových ADP receptorů. Inhibitory destičkových IIb/IIIa receptorů jsou dnes používány výjimečně formou záchranné strategie („bail-out strategy“) v případě průkazu intrakoronárního trombu při intervencích u nemocných s akutními koronárními syndromy.

Nová verze cílené aktualizace stanoviska pracovní komise expertů pro protidestičkovou léčbu 2017

Na sjezdu Evropské kardiologické společnosti 2017 v Barceloně byla prezentována nová verze stanoviska pracovní komise expertů pro protidestičkovou léčbu u ischemické srdeční choroby (1), některá doporučení týkající se protidestičkové léčby jsou obsažena i v guidelines pro STEMI (2).

V následujících bodech jsou uvedeny současné třídy doporučení pro jednotlivé klinické situace:

- U nemocných s akutním koronárním syndromem je doporučováno přidání ticagreloru 180 mg v nasycovací dávce a dále 2 × 90 mg denně k rutinní léčbě kyselinou acetylsalicylovou v dávce 75–100 mg bez ohledu na počáteční strategii léčby, včetně nemocných předlčených clopidogrelem (jehož podávání musí být přerušeno, jakmile je zahájena léčba ticagrelorem), pokud nejsou kontraindikace (třída IB).
- U nemocných s akutním koronárním syndromem podstupujících koronární angioplastiku je doporučováno přidání prasugrelu 60 mg v nasycovací dávce a dále 10 mg denně k léčbě kyselinou acetylsalicylovou v dávce 75–100 mg u nemocných s non-STEMI, pokud dosud nedostali jiný P2Y12 inhibitor, nebo u nemocných se STEMI katetizačně léčených, pokud není vysoké riziko život ohrožujícího krvácení (třída IB).
- Předlčení P2Y12 inhibitorem je všeobecně doporučeno pouze u nemocných se známou koronární anatomií po rozhodnutí o provedení koronární intervence stejně jako u nemocných se STEMI (třída IA). U nemocných s non-STEMI podstupujících intervenční léčbu má být zváženo podání ticagreloru 180 mg v nasycovací dávce a dále 2 × 90 mg denně nebo clopidogrelu v nasycovací dávce 600 mg a udržovací dávce 75 mg denně (pokud není dostupný ticagrelor) k rutinní léčbě kyselinou acetylsalicylovou v dávce 75–100 mg ihned, jakmile je stanovena diagnóza (třída IIaC).

- U nemocných se stabilní ischemickou srdeční chorobou podstupujících implantaci stentu má být ke kyselině acetylsalicylové v dávce 75–100 mg podán ve třídě IA clopidogrel v nasycovací dávce 600 mg a udržovací dávce 75 mg denně, stejně tak u nemocných s akutním koronárním syndromem, kteří nemohou dostat ticagrelor nebo prasugrel, včetně nemocných s předchozím nitrolebním krvácením nebo nemocných s indikací k orální antikoagulační léčbě.
- Clopidogrel v nasycovací dávce 300 mg a udržovací dávce 75 mg denně je doporučován i u nemocných se STEMI po fibrinolyze společně s kyselinou acetylsalicylovou v dávce 75–100 mg (třída IA).
- Optimální trvání duální protidestičkové léčby:
 - Pro délku trvání duální antiagregační léčby jsou doporučena dvě skóre: PRECISE-DAPT SCORE (PREdicting bleeding Complications In patients undergoing Stent implantation and subSequent Dual AntiPlatelet Therapy) lze nalézt na <http://www.precisedaptscore.com/predapt/webcalculator.html> (2) (obr. 2) a DAPT SCORE, jehož kalkulaci lze provést na <http://tools.acc.org/DAPTriskapp/#!/content/calculator/> (3) (obr. 3). U pacientů s PRECISE-DAPT SCORE ≥ 25 je riziko krvácení vysoké, upřednostňujeme kratší duální protidestičkovou léčbu, zatímco v případě DAPT SCORE ≥ 2 je vyšší riziko ischemické příhody a pokud nepřeváží riziko krvácení, volíme duální protidestičkovou léčbu delší než 12 měsíců.

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

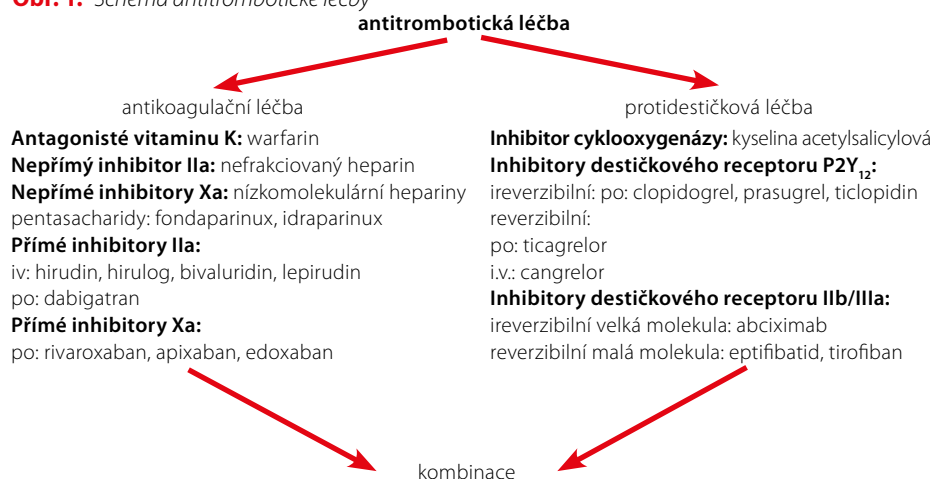
prof. MUDr. Jan Vojáček, DrSc., vojacjan@fnhk.cz

I. interní kardiologická klinika LF UK a FN Hradec Králové, Sokolská 581, 500 05 Hradec Králové

Cit. zkr: Interv Akut Kardiolog 2017; 16(4): 166–169

Článek přijat redakcí: 25. 9. 2017

Článek přijat k publikaci: 2. 10. 2017

Obr. 1. Schéma antitrombotické léčby**Obr. 2.** PRECISEDAPT SCORE (PREdicting bleeding Complications In patients under going Stent implantation and subSequent Dual AntiPlatelet Therapy) lze nalézt na <http://www.precisedaptscore.com/predapt/> www.precisedaptscore.com/predapt/ webcalculator.html (2)

PRECISEDAPT

Home WebCalculator Disclaimer About Contact Us

Hemoglobin unit ☐ g/dl ☐ mmol/L

Age (years)

White blood cells unit ☐ w/mL ☐ 10⁹/L

Creatinine Clearance (ml/min)

Prior Bleeding ☐

CALCULATE **RESET**

RESULT:

Cluster of risk: -----

Score Calculated: -----

12 months risk of TIMI major or minor Bleeding: -----

12 months risk of TIMI Major Bleeding: -----

Copy to clipboard

■ U pacientů se stabilní ischemickou srdeční chorobou duální protidestičkovou léčbu doporučujeme na 6 měsíců, bez ohledu na typ stentu. U pacientů s vysokým rizikem krvácení (PRECISE-DAPT SCORE ≥ 25) lze zkrátit na 3 měsíce. U nemocných s nízkým rizikem krvácení, ale s vysokým rizikem trombotických příhod může být prodloužena duální protidestičková léčba na více než 6, ale méně než 30 měsíců. Ve studii PEGASUS-TIMI 54 u nemocných s IM 1–3 roky před zařazením a jejichž věk byl > 50 let a měli alespoň jeden další rizikový faktor: věk ≥ 65 let, diabetes mellitus, druhý IM, multivessel CAD nebo chronickou renální dysfunkci, vedlo znovuzahájení léčby ticagrelor 60 mg nad dobu trvání léčby podle platných doporučení ESC k relativnímu poklesu rizika

kardiovaskulárního úmrtí o 29 % a o 20 % u celkové mortality.

■ U pacientů s akutním koronárním syndromem je doporučena duální protidestičková léčba na 12 měsíců. V případě vysokého rizika krvácení by mělo být zváženo přerušení duální protidestičkové léčby po 6 měsících. Duální protidestičková léčba přesahující 12 měsíců může být zvážena u pacientů bez krvácivých komplikací.

■ U pacientů léčených perorálními antikoagulanty (OAC) je doporučeno podávat duální protidestičkovou léčbu (výlučně aspirin a klopidogrel) periprocedurálně a trojitá léčba by měla pokračovat po dobu 1 měsíce bez ohledu na typ použitého stentu. Prodloužení trojkombinace, až na 6 měsíců, je třeba zvážit u nemocných s akutním koro-

nárním syndromem nebo u pacientů s vysokým rizikem ischemické příhody. U pacientů s vysokým rizikem krvácení je třeba zvážet dvojkombinaci (OAC + clopidogrel) 1 měsíc namísto trojkombinace. Po 12 měsících by mělo být zváženo přerušení s ponecháním pouze OAC.

■ U pacientů, kteří podstupují elektivní nekar-diální chirurgický výkon, je vhodné vysazení inhibitoru P2Y₁₂ po 1 měsíci bez ohledu na typ stentu pokud může být podávána kyselina acetylsalicylová v celém perioperačním období. Avšak u nemocných s recentním IM nebo s vysokým rizikem ischemické příhody je vhodnější ponechat duální protidestičkovou léčbu a zákrok odložit o 6 měsíců. Podávání ticagreloru by mělo být ukončeno 3 dny před operací, clopidogrelu 5 a prasugrelu 7 dní.

■ Byl vypracován algoritmus pro přechod mezi P2Y₁₂ inhibitory u akutních stavů:

- prasugrel za clopidogrel: podat nasycovací dávku prasugrelu 60 mg bez ohledu na předchozí dávku a dobu podání clopidogrelu,
- clopidogrel za prasugrel: podat nasycovací dávku clopidogrelu 600 mg za 24 hodin po poslední dávce prasugrelu,
- ticagrelor za clopidogrel: podat nasycovací dávku ticagreloru 180 mg bez ohledu na předchozí dávku a dobu podání clopidogrelu,
- clopidogrel za ticagrelor: podat nasycovací dávku clopidogrelu 600 mg za 24 hodin po poslední dávce ticagreloru,
- prasugrel za ticagrelor: podat nasycovací dávku prasugrelu 60 mg za 24 hodin po poslední dávce ticagreloru,
- ticagrelor za prasugrel: podat nasycovací dávku ticagreloru 180 mg za 24 hodin po poslední dávce prasugrelu.

■ Byl vypracován algoritmus pro přechod mezi P2Y₁₂ inhibitory i pro chronické stavy:

- prasugrel za clopidogrel: podat udržovací dávku prasugrelu 10 mg za 24 hodin po poslední dávce clopidogrelu,
- clopidogrel za prasugrel: podat udržovací dávku clopidogrelu 75 mg za 24 hodin po poslední dávce prasugrelu,
- ticagrelor za clopidogrel: podat udržovací dávku ticagreloru 2x denně 90 mg za 24 hodin po poslední dávce clopidogrelu,

Obr. 3. DAPT SCORE, jehož kalkulaci lze provést na <http://tools.acc.org/DAPTriskapp/#/content/calculator/> (3)

- clopidogrel za ticagrelor: podat nasycovací dávku clopidogrelu 600 mg za 24 hodin po poslední dávce ticagreloru,
- prasugrel za ticagrelor: podat nasycovací dávku prasugrelu 60 mg za 24 hodin po poslední dávce ticagreloru,
- ticagrelor za prasugrel: podat udržovací dávku ticagreloru 2x denně 90 mg za 24 hodin po poslední dávce prasugrelu.

Pokud jde o kyselinu acetylsalicylovou, je v doporučeních preferováno perorální podání nasycovací dávky, intravenózní podání jen v případě neschůdnosti perorální cesty. Kyselina acetylsalicylová totiž po rychlém vstřebání v horních částech zažívacího traktu rychle a nevratně acetyluje COX-1 serinové reziduum 529 na všech destičkách v prehepatální cirkulaci. To je teoretický důvod pro přednostní perorální podání. Acetylce zabraňuje arachidonové kyselině, aby se dostala do aktivní části enzymu, a tímto mechanismem je blokován vznik tromboxanu A2 působením tromboxan-syntetázy a tím je následně zabráněno tromboxanem A2 vyvolané agregaci destiček. Blokáda je ireverzibilní a trvá po dobu života destiček (7–10 dní). Avšak recentní randomizovaná studie Zeymera a spolupracovníků ukázala, že jedna dávka 250 nebo 500 mg kyseliny acetylsalicylové i.v. ve srovnání s 300 mg perorálně byla spojena s rychlejší a komplexnější inhibicí generace tromboxanu

A2 a destičkové agregace za 5 minut se srovnatelnými krvácivými komplikacemi (3).

Kyselina acetylsalicylová tedy má být podávána perorálně včetně případného rozžvýkání nebo i.v. (není-li nemocný schopen polykat) co nejdříve u všech pacientů bez kontraindikací ve třídě I B. Perorální dávka obyčejného aspirinu (ale ne enterosolventních přípravků) by měla být nejlépe 150–300 mg nebo 75–250 mg nitrožilně (pokud pacient již není na udržovací dávce). Existuje jen málo klinických údajů pro určení optimální i.v. dávky. Vzhledem k 50% perorální biologické dostupnosti perorálního aspirinu je odpovídající dávka 75–150 mg. Tato nižší dávka by teoreticky neměla vést k inhibici na COX-2 závislé produkci prostacyklinu.

Zmíněná doporučení z roku 2017 rovněž poskytují souhrn opatření k minimalizaci rizika krvácivých komplikací (1, 2).

Jedná se především o preferenci radiálního přístupu, podávání kyseliny acetylsalicylové v dávce 75–100 mg při kombinaci s inhibitory receptorů protonové pumpy (PPI) u všech nemocných na duální protidestičkové léčbě vzhledem k tomu, že gastrointestinální krvácení je zodpovědné za velkou část krvácivých komplikací.

Vzhledem k tomu, že nemáme k dispozici žádné randomizované studie pro případy krvácení vyskytující se při duální protidestičkové léčbě je doporučeno pokračovat v duální pro-

tidestičkové léčbě při malém krvácení. Pokud má krvácení za následek pokles hemoglobinu o více než 3 g/dl, je třeba zvážit vysazení duální protidestičkové léčby, s preferenčním podáním P2Y12 inhibitoru, zejména v případě horního gastrointestinálního krvácení. V případě život ohrožujícího krvácení je nutné okamžitě přerušit veškerou antitrombotickou léčbu.

Léčbu je nutné **individualizovat** na základě posouzení klinického stavu nemocného, typu implantovaného stentu a zhodnocení rizika ischemických a krvácivých komplikací.

Strategie léčby se s průběhem onemocnění může měnit, rozhodnutí o způsobu a době trvání antitrombotické léčby musí být **dynamické a musí být vždy znovu posouzeno** se změnami stavu nemocného v průběhu onemocnění.

U nemocných s proběhlým **akutním koronárním syndromem** je základní trvání duální antiagregační léčby **12 měsíců** bez ohledu na strategii léčby a případně typ implantovaného stentu. Duální antiagregační léčbu je možné individuálně prodloužit nebo zkrátit podle rizika ischemie nebo krvácení či typu implantovaného stentu.

U nemocných s implantací stentu pro **chronické formy ischemické srdeční** choroby je základní trvání duální antiagregační léčby **6 měsíců** bez ohledu na typ stentu a je možné ji individuálně zkrátit podle rizik nemocného a typu implantovaného stentu, nebo naopak i prodloužit nad 6 měsíců.

U nemocných, kteří mají zároveň **indikaci k antikoagulační léčbě** (nejčastěji pro fibrilaci síní), je optimální podání jak duální protidestičkové, tak současné antikoagulační léčby, trvání takovéto trojkombinace by mělo být co nejkratší a závisí na zhodnocení rizik ischemie, embolizace a krvácení. Je nutné především vzít do úvahy skutečnost, že samotná antikoagulační léčba nedovede zabránit trombóze stentu a na druhé straně samotná duální antiagregační léčba je jen velmi málo efektivní v prevenci embolizace.

Použití prasugrelu nebo ticagreloru jako součástí trojitě léčby není vhodné. Stejně jako u duální protidestičkové léčby je doporučeno podání PPI. Při použití warfarinu by INR mělo být v dolní části doporučených cílových hodnot. U pacientů léčených NOAC by měly být podány nejnižší účinné dávky za pečlivého sledování biochemických parametrů (kreatinin, GF, JT) pro zamezení kumulace léku. Pro posouzení takovéto strategie však zatím chybí jednoznačná data.

Pokud nemocný s indikací pro perorální antikoagulaci dostane stent, je v každém případě periprocedurálně nutné podávat duální antiagregaci s ASA a clopidogrelem (třída I, C), trojkombinace ASA, clopidogrel a OAC by měla trvat 1 měsíc, bez ohledu na druh

stentu (třída IIa), doba až 6 měsíců by měla být zvážena u pacientů s vysokým ischemickým rizikem (akutní koronární syndrom, nepříznivé procedurální charakteristiky), převažujícím riziko krvácení (třída IIa). Pokud převáží riziko krvácení nad rizikem ischemické příhody, je

třeba zvážit podání kombinace klopidoogrelu 75 mg denně a OAC namísto jednoměsíční trojitě antitrombotické léčby (třída IIa). Ve třídě IIa je indikováno i vysazení protidestičkové léčby u pacientů léčených OAC po 12 měsících.

LITERATURA

1. Valgimigli M, chairperson, et al. 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). 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS. Valgimigli M, chairperson et al. The Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardio-

logy (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS.

2. Ibanez B (Chairperson), et al. The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). 2017 ESC Guidelines for the

management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. European Heart Journal (2017) 00, 1–66 ESC GUIDELINES doi:10.1093/eurheartj/ehx393.

3. Zeymer U, Hohlfield T, Vom Dahl J, et al. Prospective, randomised trial of the time dependent antiplatelet effects of 500 mg and 250 mg acetylsalicylic acid i. v. and 300 mg p. o. in ACS (ACUTE). Thromb Haemost 2017; 117(3): 625–635.