Cardiology Lett. 2016;25(5):389–391

Acute coronary syndromes
Need to the change traditional antiplatelet therapy for a new one? Benefit, risk, and how?

Akútne koronárne syndrómy
Treba zmeniť klasickú protidoštičkovú liečbu na novú? Benefit, riziko a ako?

Hricák V

Oddelenie akútnej kardiológie, NÚSCH, a.s., Bratislava, Slovenská republika

Hricak V. **Acute coronary syndromes. Need to change the traditional antiplatelet therapy for a new one? Benefit, risk, and how?** Cardiology Lett. 2016;25(5):389–391

Abstract. Antiplatelet dual therapy (APDT) – acetylsalicylic acid (ASA) and inhibitor of the platelet P2Y12 receptor – is an essential indispensable therapy in patients with acute coronary syndrome (ACS) treated conservatively or by intervention. Classical APDT ASA + clopidogrel is increasingly replaced by the new ASA + PDDL prasugrel or ticagrelor. Altering the drugs is a clinical challenge which should be reflected in the strict stratification of the risk of major ischemic complications, including thrombosis in stent, against the risk of major bleeding in a patient with ACS. In work, maybe for the first time in domestic literature, we present for everyday clinical practice algorithms in varying APDT, the most commonly used by us and, available medicines (clopidogrel, ticagrelor, prasugrel). Tab. 1, Ref. 10, Online full text (Free, PDF) www.cardiology.sk

Key words: antiplatelet therapy – clopidogrel – prasugrel – ticagrelor – changing drugs

Hricák V. **Akútne koronárne syndrómy. Treba zmeniť klasickú protidoštičkovú liečbu na novú? Benefit, riziko a ako?** Cardiology Lett. 2016;25(5):389–391

Abstrakt. Protidoštičková duálna liečba (PDDL) – kyselina acetylsalicylová (ASA) + inhibítor doštičkového receptora P2Y12 – je základnou neodmysliteľnou liečbou u chorých s akútnym koronárnym syndrómom (AKS) liečených konzervatívne alebo intervenčne. Klasická PDDL ASA + klopidogrel sa čoraz častejšie mení na novú PDDL ASA + prasugrel alebo tikagrelor. Menenie medzi jednotlivými liekmi je klinickou výzvou, kde treba zohľadniť v prísnej stratifikácií riziko závažných ischemických komplikácií, vrátane trombózy v stente oproti riziku závažného krvácania chorého s AKS. V práci asi po prvýkrát v domácej literatúre predkladáme pre každodennú klinickú prax jednotlivé algoritmy menenia PDDL, pre najčastejšie u nás používané a dostupné lieky (klopidogrel, tikagrelor, prasugrel). Tab. 1, Lit. 10, Online full text (Free, PDF) www.cardiology.sk

Kľúčové slová: protidoštičková liečba – klopidogrel – prasugrel – tikagrelor – menenie liekov

Kde sú znalosti vo všetkých informáciách? Kde je múdrosť vo všetkých tých znalostiach?

W. H. Auden

Trombóza v koronárnych artériách je najčastejšou príčinou akútnych koronárnych syndrómov (AKS). Kľúčovým patofyziologickým mechanizmom vzniku AKS je najčastejšie

Z Oddelenia akútnej kardiológie, NÚSCH, a.s., Bratislava, Slovenská republika

Do redakcie došlo dňa 25. augusta 2016; prijaté dňa 30. augusta 2016

Adresa pre korešpondenciu: Prof. MUDr. Vasiľ Hricák, PhD., FESC, primár Oddelenia akútnej kardiológie, NÚSCH, a.s., Pod Krásnou hôrkou 1, 833 48 Bratislava 37, Slovenská republika, e-mail: vasil.hricak@nusch.sk

ruptúra alebo fisurácia vulnerabilného aterosklerotického plaku v koronárnej artérii s následnou aktiváciou trombocytov a prokoagulačných faktorov a s následnou koagulačnou kaskádou. Vzniká a formuje sa akútna okluzívna alebo neokluzívna zrazenina (trombóza), ktorá má v koronárnom riečisku dramatický klinicky dopad.

Základným pilierom v komplexnej liečbe AKS či už s eleváciou alebo bez elevácie segmentu ST v EKG obraze pacienta je okrem iného (betablokátory, donory NO, statíny) antitrombotická liečba, ktorá zahŕňa antikoagulačnú (priame a nepriame inhibítory trombínu, faktora Xa) a najčastejšie klasickú protidoštičkovú duálnu liečbu (PDDL) (acidum acetylsalicylicum (ASA) + klopidogrel. Platí to pre konzervatívny a/alebo intervenčný manažment AKS. Súčasné Odporúčania odporúčajú PDDL ASA spolu s inhibítorom P2Y12 doštičkového receptora [klopidogrel (K) alebo prasugrel (P) alebo tikagrelor (T)] 12 mesiacov u chorých s AKS, pokiaľ nie sú alebo nevzniknú kontraindikácie (1, 2). Pre našu každodennú prax sú dostupné tri ústami užívané (p. os) inhibítory doštičkového receptora P2Y12 (K, P, T). Vzhľadom na súčasnú nedostupnosť reverzibilného i. v. inhibítora P2Y12 kangreloru (KA) nebudeme sa o ňom v tomto texte bližšie zmieňovať – iste to bude potrebné v neďalekej budúcnosti. Každý inhibítor P2Y12 receptora má svoj špecifický farmakokinetický, farmakodynamický a klinický profil. Ich používanie v klinickej praxi sa odvíja od záverov veľkých klinických randomizovaných štúdií, ktoré sú základom pre medicínu dôkazov (EBM), s ktorými sme v nedávnej minulosti bližšie prednáškami a publikáciami obohatili našu odbornú verejnosť (3, 4, 5, 6, 7). Nové účinnejšie inhibítory P2Y12 receptorov (P, T) konzistentne zlepšili skorú i neskorú prognózu AKS, osobitne pri AKS-STEMI v rámci primárnej perkutánnej koronárnej intervencie (P-PKI) (redukcia stent-trombózy, rekurencie infarktu myokardu) (EBM-I). Informácií o PDDL je nadmieru, preto je potrebné vybrať podstatné poznatky potrebné pre vhodné zasahovanie do liečebného manažmentu PDDL v neľahkých klinických situáciách AKS, kde vždy balansujeme medzi rizikom trombózy (ischemických komplikácií) a rizikom krvácania. O to viac je zásah náročnejší v rámci používania nových molekúl (P, T) a najmä, už čoraz častejšie v klinickej každodennej praxi, menenia („switching“) PDDL z jednej molekuly na druhú v rámci akútnej, ale i chronickej fázy AKS. Medicína dôkazov je tu pomerne slabá, nemáme nateraz výsledky z veľkých multicentrických randomizovaných štúdií zameraných práve na výmenu jednotlivých molekúl liekov (K, P, T, KA) medzi sebou, či už v akútnej alebo chronickej fáze AKS (prebiehajú niektoré štúdie). Naše poznatky menenia PDDL (zníženia, zvýšenia inhibície kľúčového receptora P2Y12, respektíve doštičkovej reaktivity) v súčasnosti vychádzajú z farmakodynamických štúdií a registrov. Vzhľadom na uvedený citát a potrebu pre klinickú prax, po prvýkrát ponúkame určitý návod **(tabuľka 1)** na zmenu PDDL, a to bez zdĺhavého a obšírneho objasňovania a vysvetľovania výsledkov farmakodynamických štúdií a niektorých registrov a metaanalýz. Dôležité je pripomenúť, že vždy v rámci rozhodovania o začatí antitrombotickej liečby, PDDL a jej zmene a výmeny medzi jednotlivými liekmi, je potrebné vyhotoviť u pacienta s AKS stratifikáciu rizika ischemických komplikácií, vrátane rizika trombózy stentu (MACE) oproti riziku krvácavých komplikácií (KRK) (malé, veľké, život ohrozujúce, smrteľné krvácania) z PDDL. V bežnej praxi sú pre túto stratifikáciu dostupné a dobré známe skórovacie algoritmy (napríklad GRACE, TIMI versus CRUSADE, HAS-BLED a podobne). Všeobecne zo záverov niektorých registrov môžeme zhrnúť, že zmena PDDL z jednej molekuly lieku na druhý sa uskutočňuje v praxi asi u 5 – 60 % (5 – 60 % z K na P alebo na T a 2 – 11 % z P alebo T na K) pacientov s AKS počas hospitalizácie, ale i neskôr. Zmena by sa mala odvíjať od klinického rizikového profilu pacienta a charakteru intervenčného postupu a teda nielen iba s cieľom zvyšovania alebo optimalizácie inhibície doštičiek za každú cenu (8, 9, 10).

Máme tri situácie, ktoré zvažujeme v rámci zmeny („switching“ = „svičovania“) PDDL:

- zmena zvýšenia doštičkovej inhibície, a teda z K na P alebo T by mala sledovať benefit pre pacienta, a to zníženie vysokého rizika rekurentných ischemických komplikácií, vrátane trombózy stentu (MACE), bez zvýšenia rizika závažných krvácavých komplikácií (KRK) (v prípade alergie na K nedávať ani P)
- zmena zníženia dostičkovej inhibície z P alebo T na K by mala sledovať benefit zníženia rizika závažného KRK a prípadne vysokej ceny lieku alebo je potrebná úplná antikoagulačná liečba, bez významného rizika MACE (touto problematikou sa zaoberajú prebiehajúce štúdie SWAP-4, Tropical-ACS)
- tretia možnosť je neutrálna zmena PDDL z P na T alebo z T na P (nateraz rozhodujúce v tomto kontexte je: TIA, cievna ischemická mozgová príhoda, pretrvávajúce dyspnoe, pretrvávajúce komorové pauzy, cena a iné) (aj touto problematikou sa zaoberajú štúdie – SWAP-3).

Je pravdepodobné, že onedlho nás obohatí, ale aj trošku „potrápi“ problematika zmeny K, P, T na i. v. reverzibilný KA a opačne.

Na záver asi to najdôležitejšie – ako postupovať. Odpoveď je zhrnutá v **tabuľke 1**.

Posolstvo pre prax

Kedy a ktorým protidoštičkovým liekom začať liečbu AKS a kedy a ako meniť už nasadenú PDDL je najmä klinickým rozhodnutím (ale aj umením), ktoré sa odvíja od znalosti mechanizmu účinku PDDL, základnej diagnózy, konzerva-

Tabuľka 1 Modality zmeny protidoštičkovej liečby medzi jednotlivými liekmi pri AKS
Table 1 Practical recommendations for switching between antiplatelet agents in acute coronary syndrome (ACS)

Typ zmeny	Ako meniť		Prečo
	Akútna fáza	Chronická fáza	
K na T	T 180 mg LD bez zreteľa na čas a d. K, ďalej 2 x 90 mg – začať 12 h od LD d.	T 2 x 90 mg 24 h po ostatnej d. K	Stredné a vysoké riziko MACE a nízke riziko krvácania o to viac, keď ide o chorých s RI, DM
K na P	P 60 mg LD bez zreteľa na čas a d. K, ďalej 10 mg/deň	P 10 mg/deň 24 h od ostatnej d. K	Stredné a vysoké riziko MACE po PKI! a nízke riziko krvácania o to viac, ak ide o chorých s DM, RI, trombóza stentu
T na K	K 600 mg LD 24 h od ostatnej d. T, ďalej 75 mg/deň	K 600 mg LD 24 h od ostatnej d. T ďalej 75 mg/deň	Závažné krvácanie, symptomatická dýchavica a komorové pauzy najmä u chorých s anamnézou TIA/stroke. Potreba antikoagulačnej liečby, závažná hepatopatia
P na K	K 600 mg LD 24 h od ostatnej d. P, ďalej 75 mg/deň	K 75 mg/deň 24 h od ostatnej d. P	Závažné krvácanie, vysoké riziko krvácania. Potreba antikoagulačnej liečby, závažná hepatopatia
P na T	T 180 mg LD 24 h od ostatnej d. P, ďalej 2 x 90 mg	T 180 mg LD 24 h od ostatnej d. P, ďalej 2 x 90 mg	Ischemické príhody (MACE) na P liečbe, intolerancia, alergia na P
T na P	P 60 mg LD 24 h od ostatnej d. T, ďalej 10 mg/deň	P 60 mg LD 24 od ostatnej d. T, ďalej 10 mg/deň	Ischemické príhody (MACE) na T liečbe po PKI!, intolerancia T po PKI!, interakcie liekov s T

K – klopidogrel, T – tikagrelor, P – prasugrel – vždy iba u pacientov s AKS a PKI so stentom, AKS – akútny koronárny syndróm, d – dávka, MACE – ischemické komplikácie vrátane trombózy stentu, LD – nasycovacia dávka, RI – obličková nedostatočnosť, DM – diabetes mellitus, TIA – tranzitórna ischemická mozgová príhoda, stroke – ischemická cievna mozgová príhoda. Vždy je potrebné zohľadniť aj indikačné obmedzenia pre daný liek najmä pri T, P.

tívneho alebo intervenčného manažmentu a jeho charakteru, stentov, prognózy, kontraindikácií každého chorého s AKS individuálne, s dôležitou rozhodovacou časťou, ktorou je stratifikácia rizika MACE a KRK a zatiaľ iba v niektorých komplikovaných prípadoch i s pomocou testovania doštičkovej reaktivity a genotypu chorého.

Literatúra

1. Roffi M, Patrono C, Collet JP, et al. 2015 ESC guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. Eur Heart J 2015 – doi:10.1093/eurheart/ehv320.
2. Steg G, James S, Atar D, et al. 2015 guidelines for the management of acute myocardial infarction with ST-elevation. Eur Heart J 2012 – doi:10.1093/euroheart/ehs215.
3. Hricák V. Tikagrelor – nový reverzibilný inhibítor receptora P2Y12 v liečbe akútnych koronárnych syndrómov. Via pract 2013;10:124-126.
4. Hricák V. Correct direction and significant drift in management of acute myocardial infarction (STEMI) in Slovakia. Cardiology Lett. 2013;22:101-103.
5. Studenčan M, Kovář F, Hricák V, et al. Current trends in mangement of STEMI in the Slovak Republic. The analysis of the SLOVAKS-2 registry from 2011. Cardiology Lett. 2013,22:115-124.
6. Hricák V. Nové možnosti protidoštičkovej liečby akútnych koronárnych syndrómov. Interná med. 2013;13:143-149.
7. Widimsky P, Hricák V, Jarkovsky J, et al. Antiplatelets therapy in patients after acute coronary syndrome: comparison of the Czech and Slovak Republics – results of the ATHRO-registry. Cor et Vasa, 2014;56:e320-e324.
8. Parodi G, De Luca G, Bellandi B, et al. Switching from clopidogrel to prasugrel in patients having coronary stent implantation. J Thromb Thrombolysis 2014;38:395-401.
9. Alexopoulos D, Xanthopoulou I, Deftereos S, et al. In-hospital switching of oral P2Y12 inhibitor treatment in patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention: prevalence, predictors and short-term outcome. Am Heart J 2014;167:68-76.
10. Bagai A, Peterson ED, Honeycutt E, et al. In-hospital switching between adenosine diphosphate receptor inhibitors in patients with acute myocardial infarction treated with percutaneous coronary intervention: insights into contempory practice from the TRANSLATE-ACS study. Eur Heart J Acute Cardiovasc Care 2015;4:499-508.