

Comment on European Society of Cardiology to actualisation Guidelines for dual antiplatelet therapy

Komentár k aktualizácii odporúčaní Európskej kardiologickej spoločnosti zameranej na duálnu protidoštičkovú liečbu

Moťovská Z

III. interní-kardiologická klinika 3. LF UK a FN Královské Vinohrady, Praha, Česká republika

Máloktorým liekom sa v kardiológii venuje taká pozornosť ako práve protidoštičkovým. Dôvodom je ich význam v liečbe ischemickej choroby srdca (ICHS) a cievnej mozgovej príhody, z globálneho pohľadu najčastejším príčinám predčasnej smrti dospeléj populácie (1).

Kľúčové miesto trombocytov v patogenóze aterosklerotickej príhody a aj v samotnej progresii aterosklerózy najlepšie dokladuje vplyv protidoštičkovej liečby na zlepšenie prognózy postihnutých pacientov. Historicky prelomovú evidenciu v tomto kontexte predstavujú výsledky štúdie ISIS 2 z roku 1988, kde liečba kyselinou acetylsalicylovou (aspirínom) u pacientov s akútnym infarktom myokardu (AIM) viedla k 23 % (!) zníženiu rizika vaskulárnej mortality v priebehu piatich týždňov (2). Nie je možné spochybniť, že protidoštičková liečba predstavuje základnú súčasť liečby akútnych koronárnych syndrómov (AKS) a sekundárnej prevencie veľkých kardiovaskulárnych príhod.

Prehĺbujúce sa poznanie významu agregácie krvných doštičiek v patomechanizme kardiovaskulárnych príhod viedlo k vývoju inhibítorov receptora P2Y₁₂, ktoré umožnili zablockovať (okrem tromboxanom indukovanej – prostredníctvom kyseliny acetylsalicylovej) aj adenosín difosfátom spúšťanú aktiváciu (a následnú agregáciu) trombocytov. Duálna protidoštičková liečba (dual antiplatelet therapy, DAPT), aspirín a inhibítor P2Y₁₂, sa stali základom liečby spontánne vzniknutých stavov s vysokým trombotickým rizikom (akútne koronárne syndrómy) a umožnili rozvoj metód koronárnej intervencie (3), ktoré vedú k iatrogénemu poškodeniu endotelu a bez účinnej protidoštičkovej liečby sú spojené s neakceptovateľným rizikom trombózy stentu.

Ako sa v úvode aktualizácie odporúčaní Európskej kardiologickej spoločnosti (European Society of Cardiology, ESC) zameraných na DAPT (ďalej len odporúčania) (4) konštatuje, po 21 rokoch výskumu sa táto liečba posunula od lokálnej (súvisiacej s implantáciou stentu) k systémovej liečebnej stratégii; nie je to liečba jednej lézie, ale liečba pacienta s rizikom trombotickej príhody.

Odporúčania poskytli komplexný aktuálny prehľad v problematike DAPT, ktorý vychádza zo súčasného stavu poznatkov medicíny založenej na dôkazoch.

Aké sú **hlavné rozhodnutia**, na ktoré poskytujú odporúčania odpoveď:

1. Indikácia DAPT
2. Voľba lieku(ov) a vzájomný prechod medzi inhibítormi P2Y₁₂
3. Začiatok liečby inhibítormi P2Y₁₂
4. Možnosti a usmernenia pri prerušení DAPT
5. Trvanie DAPT

U individuálneho pacienta sú odporúčania pre vyššie uvedené zásadne ovplyvnené týmito premennými:

- a) Klinická prezentácia: stabilná ICHS
akútny koronárny syndróm
- b) Spôsob liečby: perkutánna koronárna intervencia (PCI)
aortokoronárny by-pass (CABG)
farmakoterapia
- c) Typ stentu (balóniku): liekový stent (DES)
kovový stent (BMS)
bioresorbovateľný stent (BRS)
- d) Riziko krvácania: nízke, stredné, vysoké
- e) Súčasná liečba: chronická perorálna antikoagulačná liečba

Z III. interní-kardiologické kliniky 3. LF UK a FN Královské Vinohrady, Praha, Česká republika

Do redakcie došlo dňa 2. júla 2018; prijaté dňa 6. júla 2018

Adresa pre korešpondenciu: Prof. MUDr. Zuzana Moťovská, PhD., III. interní-kardiologická klinika 3. LF UK a FN Královské Vinohrady, Šrobárova 50, 100 34 Praha 10, Česká republika, e-mail: zuzana.motovska@fnkv.cz

Akcentovaným prístupom k DAPT je **personalizácia** na základe posúdenia ischemického a krvácavého rizika konkrétného pacienta a to najmä v prípade rozhodovania o dĺžke trvania DAPT. Pre tento účel je možné zvážiť využitie skóre vytvorených pre posúdenie optimálneho trvania DAPT (skóre pre posúdenie rizika krvácania PRECISE-DAPT a rizika ischemie DAPT). V tejto súvislosti sa do odporúčania dostal nový rozmer, a tým je **dynamickosť** v rozhodovaní o dĺžke DAPT, ktoré má byť (sila odporúčania I) priebežne revidované. Po prvýkrát sa teda zvýraznila potreba zvažovať aktuálne riziko ischemie a krvácania u pacientov v čase liečby DAPT (nielen v čase indikácie).

Volba inhibítora P2Y₁₂. Nové inhibítory P2Y₁₂, prasugrel a tikagrelor sú preferovanými v kombinácii s aspirínom u pacientov s AKS. Tikagrelor bez zreteľa na liečebnú stratégiu. Prasugrel len v prípade, že pacient bude liečený PCI. Klopido-grel má u pacientov s AKS výsadné postavenie v prípade, že sú liečení trombolýzou alebo vyžadujú chronickú perorálnu antikoagulačnú liečbu.

U pacientov, u ktorých je indikáciou k PCI stabilná ICHS, zostáva klopido-grel liekom voľby. Po prvýkrát je možné (sila odporúčania IIb C) aj v tejto indikácii zvážiť kombináciu tikagreloru alebo prasugrelu s kyselinou acetylsalicylovou u pacientov s vysokým rizikom ischemie (t. j. vysokého skóre SYNTAX, predchádzajúca trombóza stentu, lokalizácia a počet implantovaných stentov) a nízkym rizikom krvácania (napríklad podľa skóre PRECISE-DAPT). DAPT nie je indikovaná u pacientov so stabilnou ICHS, bez anamnézy IM, ktorí sú liečení len farmakoterapiou.

Predliečenie inhibítormi P2Y₁₂ sa odporúča u pacientov so známou koronárnou anatómiou a jednoznačnou indikáciou PCI a u pacientov s STEMI. U pacientov s non-STE NSTEMI podstupujúcich invazívnu liečbu by sa mala zvážiť aplikácia tikagreloru, prípadne klopido-grelu (nasyčovacia dávka 600 mg), ak tikagrelor nepripadá do úvahy, a to čo najskôr po stanovení diagnózy.

DAPT sa u pacientov s AKS, bez zreteľa na zvolený liečebný postup, odporúča na dobu 12 mesiacov. V prípade predpokladaného vysokého rizika krvácania na kombinovanej protidoštičkovej liečbe (napríklad PRECISE-DAPT ≥ 25) by sa malo zvážiť **trvanie DAPT** počas šiestich mesiacov, a naopak dlhšia než 12-mesačná terapia môže byť vhodná u pacientov s vysokým ischemickým rizikom, ktorí DAPT tolerovali bez krvácajúcich komplikácií. Tikagrelor v dávke 60 mg dvakrát denne je možné v tomto prípade uprednostniť pred prasugrelom či klopido-grelom. Predĺženie trvania DAPT nad jeden rok sa posudzuje vždy individuálne. Novým prvkom v odporúčaniach pre DAPT je u pacientov, ktorí podstupujú PCI pre stabilnú ICHS, strata vplyvu typu stentu na odporúčanú šesťmesačnú dĺžku trvania liečby kyselinou acetylsalicylovou a klopido-grelom (pre prvú generáciu liekových stentov bola táto doba arbitrárne určená na 12 mesiacov). Implantácia liekových stentov je v súčasnosti uprednostňo-

vanou metódou, ktorá nemá vplyv na odporúčanú dĺžku trvania DAPT. Potreba krátkodobej DAPT by už nemala byť dôvodom uprednostňovania kovového stentu pred liekovým stentom novej generácie.

U pacientov so stabilnou ICHS a predpokladaným vysokým rizikom krvácania by sa malo zvážiť skrátenie liečby na tri mesiace. Naopak, predĺženie dĺžky trvania DAPT na minimálne jeden rok po PCI pre stabilnú ICHS je potrebné zvážiť po implantácii vstrebateľných stentov. Odporúčanie je založené na stanovisku expertov, nemá oporu v evidencii, pretože neexistujú štúdie cielene zamerané na skúmanie optimálnej dĺžky DAPT po implantácii tohto typu stentov. Predĺženie liečby DAPT majú podstúpiť pacienti s anamnézou trombózy stentu, najmä ak sa nezistila riešiteľná príčina tejto život ohrozujúcej príhody. O predĺžení liečby DAPT možno uvažovať u pacientov po komplexnej PCI.

Po prvýkrát sa v odporúčaniach ESC stretávame s návodmi na **vzájomné výmeny inhibítorov P2Y₁₂**. Okrem odporúčaní, pre prechod z klopido-grelu na tikagrelor u pacientov s AIM (na základe štúdie PLATO), nemáme pre tieto odporúčania evidenciu z klinických štúdií s dostatočnou silou pre hodnotenie klinických ukazovateľov. Algoritmy pre vzájomnú výmenu inhibítorov P2Y₁₂ vychádzajú z farmakodynamických štúdií. Prezentované návody rešpektujú dve pravidlá:

- ak k výmene dochádza v akútnej klinickej situácii (počas hospitalizácie), je potrebné podať nasycovaciu dávku inhibítora P2Y₁₂, na ktorý sa prechádza, a to 24 hodín po poslednej dávke pôvodného lieku (a to aj v prípade prechodu z tikagreloru, ktorý sa podáva dvakrát denne),
- ak k výmene dochádza v udržiavacej fáze liečby, podáva sa nasycovacia dávka inhibítora P2Y₁₂ len pri prechode z tikagreloru (na klopido-grel alebo prasugel). Dôvodom je mechanizmus účinku tikagreloru (jeho účinok je reverzibilný, a preto je potrebné zabezpečiť efektivitu lieku, na ktorý sa prechádza podaním jeho nasycovacej dávky).

Kombinovaná protidoštičková liečba zvyšuje významne riziko krvácania. Odporúčania obsahujú opatrenia smerujúce k **minimalizácii rizika krvácania** v priebehu DAPT. Medzi tieto patrí regulácia dávky kyseliny acetylsalicylovej v rozmedzí od 75 do 100 mg denne a podávanie inhibítorov protónovej pumpy. Liečba inhibítormi protónovej pumpy nie je vyhradená len pre populáciu s vysokým rizikom gastrointestinálneho krvácania. U pacientov s aktívnym krvácaním v priebehu liečby DAPT, najmä u tých krátko po implantácii stentu, by sa k rozhodnutiu vysadiť obidva protidoštičkové lieky malo pristúpiť len v prípade, že krvácanie je život ohrozujúce a jeho zdroj nie je možné ošetriť. Každý pacient s významným krvácaním a nevyhnutnosťou vysadiť DAPT by mal byť preložený do centra s 24/7 dostupnosťou PCI.

Aktualizácia odporúčaní poskytuje presný návod vedenia DAPT u pacientov indikovaných k elektívnemu **aortokoronárnemu by-passu**. DAPT je vo vzťahu k CABG indikovaná, pokiaľ je príčinou kardiochirurgického výkonu AKS. Pre

odporúčanie DAPT u pacientov podstupujúcich CABG pre stabilnú ICHS nemáme dôkazy. Evidencia, ktorá sa týka DAPT u pacientov indikovaných k chirurgickej revaskularizácii, vychádza z podskupinových analýz štúdií CURE (Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events) (5), PLATO (Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes) (6) a TRITON (Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes) (7). V porovnaní s klopidoogrelom znižovali prasugrel a tikagrelor mortalitu pacientov s AKS indikovaných k CABG. Prasugrel súčasne zvyšoval riziko významného krvácania.

U pacientov liečených kyselinou acetylsalicylovou, u ktorých je indikovaný elektívny kardiochirurgický zákrok, sa odporúča pokračovať v liečbe bez prerušenia po celé perioperačné obdobie. Elektívny CABG sa odporúča odložiť najmenej tri dni po vysadení tikagreloru, päť dní po vysadení klopidoogrelu a sedem dní po vysadení prasugrelu.

Po kardiochirurgickej operácii je vhodný včasný návrat (24 – 96 hodín po výkone) k DAPT, akonáhle je to považované za bezpečné. Včasné začatie DAPT po operácii je nevyhnutnou potrebou predovšetkým u pacientov s nedávno implantovaným stentom. Odporúčania pre dĺžku trvania DAPT sa u týchto pacientov neodlišujú od odporúčaní pre AKS. Pokiaľ je v pooperačnom období potrebná antikoagulačná liečba, DAPT sa nepodáva.

Rovnaké pravidlá pre vysadenie a znovunasadenie DAPT ako pri CABG platia aj v prípade nevyhnutnosti **prerušenia liečby z dôvodu elektívnej nekardiálnej operácie**. Optimálne je načasovať elektívny operačný výkon po ukončení DAPT. Po implantácii koronárneho stentu možno zvážiť elektívnu operáciu vyžadujúcu vysadenie inhibítora P2Y₁₂ s odstupom jedného mesiaca, a to nezávisle od typu stentu a v prípade, že je možné v perioperačnom období podávať kyselinu acetylsalicylovú. Ak je vzhľadom na typ operačného výkonu potrebné vysadiť obidva protidoštičkové lieky, treba zvážiť premostujúcu liečbu cangrelorom (parenterálny inhibítor P2Y₁₂), tirofibanom alebo eptifibatidom (inhibítory receptora trombocytov IIb/IIIa), a to najmä pokiaľ je operácia načasovaná skôr ako mesiac po PCI. U pacientov s vysokým ischemickým rizikom je vhodné operáciu odložiť o šesť mesiacov.

Novinkou v odporúčaníach pre trojitú liečbu, DAPT spolu s perorálnym antikoagulačným liekom, je ohraničenie obdobia trojitej liečby na šesť mesiacov. U pacientov po implantácii koronárneho stentu by sa mala zvážiť jeden mesiac trvajúca trojitá liečba. U pacientov s vysokým ischemickým rizikom

(AKS, anatomické či procedurálne charakteristiky) by sa mala zvážiť viac ako mesiac trvajúca trojitá liečba. Dvojitá liečba kombináciou klopidoogrelu s perorálnym antikoagulačným liekom je alternatívou trojitej liečby v prípade, že je riziko krvácania vyššie ako riziko ischémie (sila odporúčaní IIa).

Ženské pohlavie nepredstavuje **špeciálnu populáciu**, u ktorej by mali byť odporúčania pre DAPT modifikované. Rovnako ako prítomnosť či neprítomnosť diabetu.

DAPT nie je liečbou súvisiacou len s léziou, ktorá vzniká pri perkutánnej koronárnej intervencii či jednej lézii, ktorá je príčinou aterosklerotického uzáveru pri akútnom infarkte myokardu. DAPT je liečbou systémového postihnutia arteriálneho riečiska (čoho je ICHS manifestáciou). Rozhodnutie o DAPT (indikácia, iniciácia, voľba lieku, prerušenia, trvanie) má byť komplexné, zahŕňajúce klinický stav, spôsob liečby, použitý materiál (typ stentu/balón), riziko krvácania a súčasnú antikoagulačnú liečbu.

Literatúra

1. Roth GA, Huffman MD, Moran AE, et al. Global and regional patterns in cardiovascular mortality from 1990 to 2013. *Circulation*. 2015;132:1667-1678.
2. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. *Lancet*. 1988;2:349-360.
3. Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, et al. 2017 ESC focused on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: The Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease. *Eur Heart J*. 2018; 39:213-260.
4. Schömig A, Neumann FJ, Kastrati A, et al. Randomized comparison of antiplatelet and anticoagulant therapy after the placement of coronary-artery stents. *N Engl J Med*. 1996;334:1084-1089.
5. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, et al. Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial Investigators. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2001;345:494-502.
6. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, et al. PLATO Investigators. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009;361:1045-1057.
7. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, et al. TRITON-TIMI 38 Investigators. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2007;357:2001-2015.