

Antiagregancia v ordinaci praktického lékaře

Tomáš Kvasnička

Protidestičková léčba je základem léčby pacientů s vysokým rizikem vzniku kardiovaskulárních (KV) aterosklerotických příhod. V kardiologii je využívána především v sekundární prevenci kardiovaskulárních onemocnění (KVO) a dále u pacientů s akutními formami ischemické choroby srdeční (ICHS), kteří jsou léčeni farmakologicky nebo pomocí perkutánní koronární intervence. Složení a délka podávání antiagregační léčby se liší podle klinické situace, která určuje riziko aterosklerózy, a podle rizika krvácení. První volbou k monoterapii protidestičkovou léčbou je kyselina acetylsalicylová (ASA). Ve specifických indikacích a v případě nesnášenlivosti/alergie na ASA je pak indikován klopido-grel.

Samotný klopido-grel je již dle stávajících doporučení indikován jen u ischemické nemoci dolních končetin (ICHDK), kde prokazuje lepší účinek než léčba s ASA, a v neurologii po prodělané ischemické cévní mozkové příhodě (CMP), jak bude uvedeno dále.

Duální antiagregační léčba (DAPT) zahrnuje kombinaci ASA s orálním inhibítorem receptoru P2Y₁₂. V určených kardiologických indikacích je duální protidestičková léčba (DAPT) indikována v kombinacích ASA + klopido-grel, ASA + prasugrel anebo ASA + tika-grelor. V případě trojitě léčby pacientů s indikací orální antikoagulační léčby má být DAPT podávána co nejkratší dobu s preferencí kombinace orální antikoagulační léčby s inhibítorem receptoru P2Y₁₂ klopido-grelem bez ASA. Stručnou charakteristiku protidestičkové léčby a farmakologického profilu základních perorálních protidestičkových

léků, včetně instrukce, kdy se mají vysazovat před operací, uvádí **tabulka 1**.

Primární prevence kardiovaskulárních příhod

Význam ASA v primární prevenci KV příhod je nejistý a u každého pacienta musí být zvažováno riziko krvácivých komplikací. Primární prevence je vhodná u hypertoniků ve věku nad 50 let se středně zvýšenou plazmatickou koncentrací kreatininu nebo s vysokým KV rizikem ($\geq 5\%$), pokud nemají sklon ke krvácení. Podávání ASA v nízkých dávkách 100 mg je vhodné zahájit až po dosažení uspokojivé kontroly krevního tlaku.

Z neurologické indikace může být ASA v nízkých dávkách 100 mg podávána při primární prevenci ischemické CMP u žen starších 45 let, pokud

u nich není zvýšené riziko krvácení a mají dobrou gastrointestinální toleranci. Účinnost této prevence je ale nízká.

Sekundární kardiovaskulární prevence při ischemické chorobě srdeční aterosklerotického původu

Užívání ASA v nízkých dávkách je zde podloženo důkazy. Vede k významnému snížení výskytu KV příhod; nefatálního infarktu myokardu o jednu třetinu, nefatálních cévních mozkových příhod o jednu čtvrtinu a úmrtí z cévních příčin o jednu šestinu. Přidání klopido-grelu k ASA (DAPT) pak vede ke snížení výskytu KV příhod o dalších 20 %. Nyní však je k sekundární prevenci po akutním koronárním

Tab. 1 Stručná charakteristika protidestičkové léčby a farmakologického profilu základních perorálních protidestičkových léků

Léčivá látka	Chemická třída molekul	Mechanismus účinku	Indikace	Úvodní dávka	Udržovací dávka	Přerušení před operací	Poznámky
ASA	Kyselina acetylsalicylová	Inhibice cyklooxygenázy-1	Primární a sekundární prevence aterotrombotických příhod AKS	150-300 mg p.o. 250-500 mg i.v.	75-100 mg p.o.	Nepřerušovat, pokud je to možné (5 dní před operací s vysokým rizikem krvácení)	Hlavní kontraindikací je GI krvácení a aktivní vředová choroba GI
Klopido­grel (1)	Thienopyridin	Ireverzibilní inhibice receptoru P2Y ₁₂	AKS + PCI nebo konzervativní terapie (bez PCI)	300-600 mg p.o.	75 mg p.o. denně	5 dní	
Prasugrel (2)	Thienopyridin	Ireverzibilní inhibice receptoru P2Y ₁₂	AKS s plánovanou PCI	60 mg p.o.	10 mg denně p.o. 5 mg při hmotnosti < 60 kg	7 dní	Hlavní kontraindikace: předchozí CMP a TIA
Tikagrelol	Cyclopentyl-triazolo-pyrimidine	Reverzibilní inhibice receptoru P2Y ₁₂	AKS Sekundární prevence 1-3 roky po IM	180 mg p.o.	90 mg dvakrát denně p.o. 60 mg p.o. dvakrát denně	5 dní	Hlavní kontraindikace: předchozí krvácení do mozku

ASA - kyselina acetylsalicylová; **AKS** - akutní koronární syndrom; **CMP** - cévní mozková příhoda (ischemická); **GI** - gastrointestinální; **IM** - infarkt myokardu; **PCI** - perkutánní koronární angioplastika; **p.o.** - perorální; **TIA** - tranzitorní ischemická ataka

¹ U pacientů, kteří nemohou dostat prasugrel nebo tikagrelol nebo u pacientů s vysokým rizikem krvácení (na antikoagulační terapii).

² Není doporučen u starších pacientů (pouze 5 mg, pokud benefit převažuje riziko).

Upraveno podle Degrauwe S, et al. Open Heart 2017

syndromu (infarkt myokardu s ST elevací [STEMI] nebo bez elevace ST [NSTEMI]) a nestabilní anginy pectoris (AP) po provedení primární perkutánní koronární angioplastiky (PCI) a zavedení intrakoronárního stentu indikován k DAPT spolu s ASA místo klopido­grelu účinnější tikagrelol, nebo v případě nižšího rizika krvácení prasugrel. Guidelines pro léčbu NSTEMI však také připouštějí možnost deeskalace léčby z tikagreloru či prasugrelu na klopido­grel podle výsledku testování inhibice trombocytů (v naší populaci je asi 20 % tzv. pomalých metabolizátorů klopido­grelu s mutací alel CYP2C19*2 a *3, která odpovídá za přeměnu klopido­grelu v játrech na účinnou látku) nebo i na základě klinického rozhodnutí.

Indikací DAPT klopido­grelu + ASA je jen PCI provedená u nemocných s chronickou stabilní AP po proběhlém infarktu myokardu (IM) nebo u pacientů, kteří prodělali intrakraniální krvácení nebo užívají orální antikoagulační (OAC) či byli pro IM léčeni trombolýzou. Délka DAPT po reperfu­zní léčbě akutních koronárních syndromů a zavedení intrakoronárního stentu závisí na zvažování rizika krvácení proti riziku zamýšlené prevence trombotické komplikace. Délka léčby s DAPT ASA + tikagrelol, nebo prasugrel představuje při vysokém

riziku krvácení 3–6 měsíců, standardně 12 měsíců. K výpočtu skóre rizika a délky podávání slouží kalkulátory dostupné na internetu (www.dapt-study.org nebo www.precisedapt-score.com). Doba rizikového období trombotické komplikace však po implantaci dnes nejvíce používaných lékových stentů DES trvá až tři roky. V tomto období je proto obzvláště nebezpečné protidestičkovou léčbu vysazovat. Z tohoto důvodu se ASA v nízkých dávkách při operaci u těchto pacientů nevysazuje (**tab. 1**). Vzhledem k možným zažívacím potížím při dlouhodobé léčbě s ASA je doporučeno užívat ji spolu s inhibitory protonové pumpy. Indikaci k DAPT dnes určuje kardiolog, ale praktický lékař se s těmito pacienty setká a bude nucen řešit některé komplikace, proto je uvádíme. Zvláště rizikové budou situace, kdy se jedná o nemocné s akutním koronárním syndromem léčené DAPT, kteří mají mít pro fibrilaci síní současně podávána i antikoagulační (warfarin, nebo přímá perorální antikoagulační [DOAC]). Jedná se pak o tzv. triple therapy. Při prevenci aterotrombotických příhod u pacientů po akutním koronárním syndromu (AKS) se zvýšenými hodnotami srdečních biomarkerů (obvykle na dobu 12 měsíců) je doporučena ASA (75–100 mg/d) nebo v kombinaci

s klopido­gremem (75 mg/d) nebo s tiklopido­nem 1× denně současně s redu­kovanou dávkou rivaroxabanu (Xarelto tbl. 2× 2,5 mg). Při prevenci aterotrombotických příhod u pacientů s ICHS/symptomatickým one­mocněním periferních tepen (ICHDK) a vysokým rizikem vzniku ischemických příhod je doporučována terapie s ASA (75–100 mg denně) opět současně s redu­kovanou dávkou rivaroxabanu (Xarelto tbl. 2× 2,5 mg). Antiagregační léčba je jedním z pilířů sekundární prevence po IM, přičemž v poslední době se více než dříve doporučuje optimální antiagregaci nastavit podle individuálního posouzení rizika ischemické příhody a rizika krvácení. Je však třeba zmínit, že ke zhodnocení rizik neexistuje žádný jednoduchý skórovací systém a vždy je třeba brát v úvahu celou řadu faktorů, jako jsou rozsah koronárního postižení, provedená revaskularizační intervence, komorbidity, laboratorní vyšetření či tolerance stávající antiagregační léčby. Evidence z klinických studií ohledně volby a trvání nejvhodnější protidestičkové léčby zůstává stále nedostatečná, je zde celá řada nezodpovězených otázek a mnoho doporučení je založeno pouze na výsledcích menších či suboptimálně uspořádaných studií, podskupinových analýz, údajů z registrů či na základě názoru

expertů. Základem dlouhodobé antiagregační léčby po IM je stále podávání ASA v udržovací dávce 75–100 mg denně, doporučuje se většinou doživotně. U pacientů s IM léčených perkutánní koronární intervencí (PCI) se doporučuje podávat DAPT kombinací ASA a inhibitoru P2Y₁₂ (prasugrel 1× 10 mg, tikagrelor 2× 90 mg nebo klopidoogrel 1× 75 mg) po dobu 12 měsíců. U pacientů se zvýšeným rizikem krvácení do gastrointestinálního traktu (anamnéza krvácení z trávicího traktu, antikoagulační léčba, chronické užívání nesteroidních anti-revmatik/kortikosteroidů a přítomnost dvou a více z následujících položek: věk ≥ 65 let, dyspepsie, refluxní choroba jícnu, infekce *Helicobacter pylori* a chronická konzumace alkoholu) se doporučuje po dobu léčby DAPT gastrointestinální trakt chránit podáváním inhibitoru protonové pumpy; inhibitory protonové pumpy jsou podle některých guidelines doporučeny dokonce u všech pacientů s duální antiagregací. Po prodělané ischemické CMP nebo tranzitorní ischemické ataky (TIA) či při asymptomatické stenóze karotické vnitřní arterie a po karotické

endartektomii se doporučuje k sekundární prevenci trombotické příhody užívat ASA. Při intoleranci ASA pak klopidoogrel. Po stentingu karotické tepny se pak po dobu jednoho měsíce podává DAPT ASA + klopidoogrel. Protidestičková léčba s klopidoogrelem je dále indikována u ICHDK. Pokud je současně pro fibrilaci síní indikována léčba s OAC, musí být warfarin udržován na hodnotě INR (mezinárodní normalizovaný poměr) 2,0–2,5, a pokud jsou podávána DOAC, tak jen v nižším dávkování. Protidestičková léčba s ASA je také indikována u dalších onemocnění periferních tepen, jako je onemocnění mezenterických a ledvinných tepen.

Dávkování perorálních protidestičkových léků

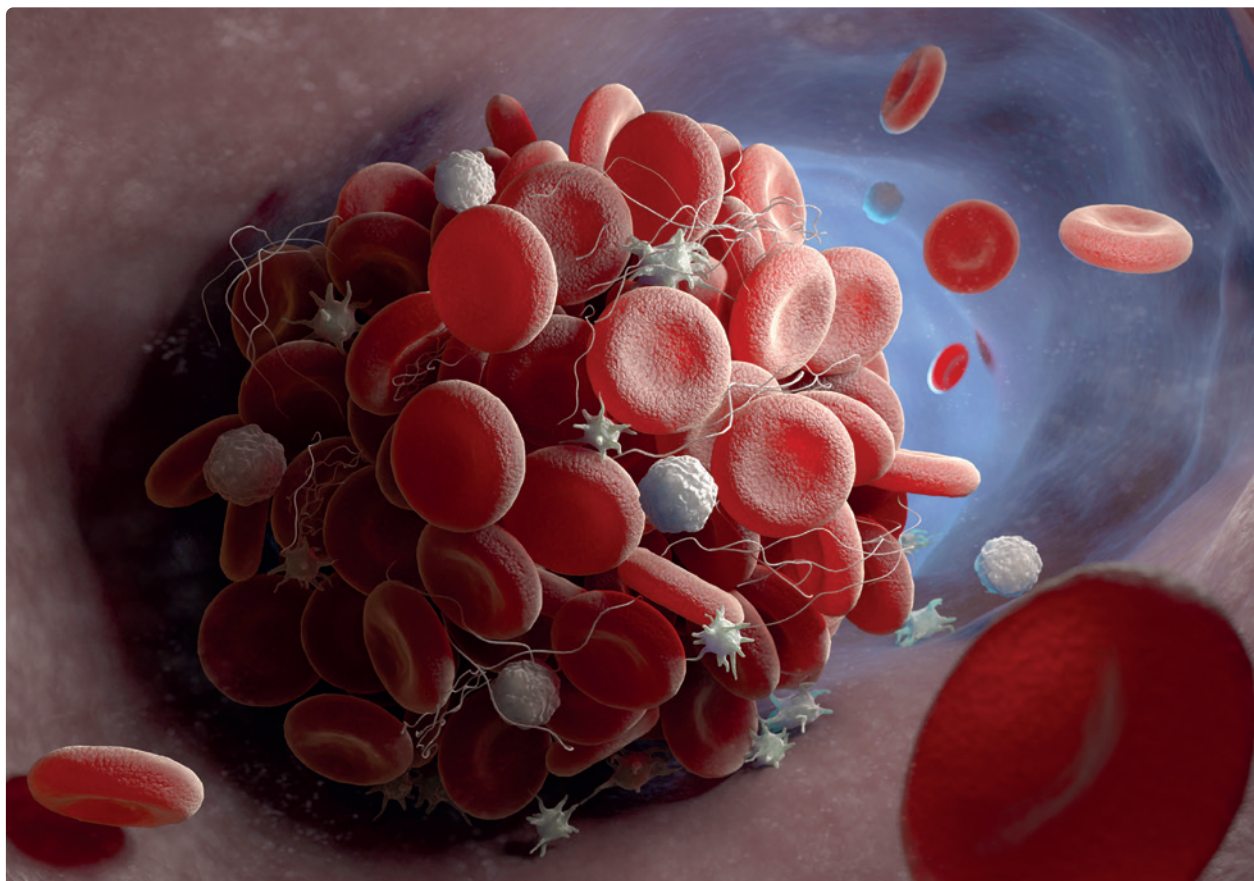
ASA: Jako optimální dávka ASA je doporučeno 75–150 mg denně; tato dávka byla stejně účinná jako vyšší dávky při nižším výskytu krvácivých komplikací. V akutních situacích se nehodí tzv. enterosolventní formy přípravků s ASA. Jejich účinek je po resorpci z tenkého střeva proti prosté lékové formě (např. Anopyrin)

opožděn. Bylo také zjištěno, že enterosolventní formy ASA jsou méně účinné u nemocných s diabetes mellitus 2. typu.

Inhibitory receptoru ADP 2Y₁₂: Optimální dávka klopidoogrelu je 75 mg/d, při zahájení léčby akutního syndromu 300–600 mg *per os*. Léčba s tikagrelorem má být spolu s ASA zahájena jednorázovým podáním vyšší dávky 180 mg, pak dvakrát denně 90 mg. U osob s vysokým rizikem aterosclerotických komplikací se po roce přechází na dávkování 60 mg tikagreloru 2× denně. Dávkování prasugrelu začíná jednorázovou nasycovací dávkou 60 mg a pak se pokračuje v dávce 10 mg jednou denně. U nemocných ve věku vyšším než 75 let se však pro vyšší riziko krvácení prasugrel nepodává.

Monitorování protidestičkové léčby

Existuje fenomén, který se nazývá „rezistence na ASA“. Znamená (klinicky) selhání protektivního účinku ASA před trombotickou komplikací nebo (laboratorně) neschopnost způsobit *in vitro* prokazatelnou inhibici destičkových



Ilustrační foto. Zdroj: iStock

funkcí. Dle klinických studií dosahuje rezistence na léčbu obvyklými dávkami klopidogrelu až 30 % a u ASA až 28 %. Při průkazu rezistence se doporučuje adekvátní zvýšení dávek antiagregancí či změna léčby. Monitorování účinku ASA nebo klopidogrelu je v indikovaných případech možné vyšetřením agregometrie (např. Multiplate, VerifyNow). Toto vyšetření může indikovat i praktický lékař. Dále je možné pomocí molekulárně genetických testů (PCR/NGS) hodnotit možnou rezistenci na klopidogrel: CYP2C19*2 (G681A), *3 (G636A). Pro vyšetření je nutné splňovat pravidla pro vykazování indikované a provedené specifické péče (pouze vybrané specializované odbornosti).

Opatření při protideštičkové léčbě v perioperačním období u kardiovaskulárních onemocnění

Je-li indikováno vysazení protideštičkové léčby před chirurgickým zákrokem, je potřeba klopidogrel, tikagrelor a prasugrel pro dosažení opětovné normální hemostázy vysadit minimálně 5–7 dní před operací (**tab. 1**).

Standardní praxe rutinního vysazení ASA před chirurgickým zákrokem může být pro některé skupiny pacientů nebezpečná, zejména pro ty nemocné, kteří se nacházejí v sekundární prevenci KVO. V perioperačním

období jsou přítomny prozánětlivé a protrombotické podmínky, které zvyšují riziko vzniku AKS. Po vysazení ASA se zvyšuje riziko vzniku KV příhod trojnásobně a průměrná doba od vysazení ASA do vzniku AKS se pohybuje od 8 do 11 dnů.

U pacientů s přítomnou ICHS nebo jiným manifestním KVO by vysazení ASA mělo být zvažováno pouze tehdy, pokud rizika krvácení převyšují rizika vzniku aterosklerotické příhody. U pacientů se středním až vysokým rizikem vzniku KV příhod je v případě nekardiální operace doporučeno nepřerušovat podávání ASA. U pacientů s nízkým rizikem KV příhod je možno přerušit podávání ASA 7–10 dnů před operací. U pacientů s koronárním stentem, kteří užívají DAPT, je doporučeno odložení elektivní operace o minimálně šest týdnů po implantaci metalického stentu a minimálně šest měsíců po implantaci stentu uvolňujícího léky. U pacientů, kteří užívají ASA a je u nich plánován koronární bypass (CABG), je doporučeno podávání ASA v perioperačním období nepřerušovat. U pacientů před CABG, kteří užívají duální protideštičkovou léčbu, je doporučeno přerušit podávání klopidogrelu pět dní před operací, ale pokračovat v podávání ASA. U pacientů, kteří užívají ASA nebo klopidogrel v primární prevenci, je možné tuto léčbu vysadit bez většího rizika. S výjimkou intrakraniální chirurgie a transuretrální prostatektomie nevede podávání ASA v perioperačním období k vyšší závažnosti krvácivých

komplikací a ke zvýšení mortality. Podávání ASA a klopidogrelu by mělo být znovu zahájeno za 24 hodin (nebo další den ráno) po chirurgickém zákroku.

U pacientů, kteří užívají ASA v sekundární prevenci KVO, není doporučeno u malých operačních výkonů, např. drobné zubní nebo dermatologické procedury nebo operace katarakty, přerušovat podávání ASA.

Závěr

Antiagregancia jsou skupinou léků, které inhibují primární hemostázu a tak zabraňují vzniku primárního destičkového trombu. Účinkují především ve fázi aktivace a degranulace krevních destiček. Antiagregační léčba je s výhodou používána v mnoha preventivních i léčebných režimech u mnoha skupin pacientů. V ambulantní praxi je u jednotlivých přípravků účelné zohlednit jejich farmakodynamické i farmakokinetické vlastnosti, klinický efekt, indikace, toleranci, náklady, compliance pacienta a v neposlední řadě i jednodušost dávkování.

Práce byla podpořena projektem RVO-VFN64165.

Doc. MUDr. Tomáš Kvasnička, CSc.

Trombotické centrum, Všeobecná fakultní nemocnice a 1. LF UK v Praze
E-mail: tomas.kvasnicka@vfn.cz

Literatura k dispozici u autora