



Přehledový článek | Review

Rozvoj nových léčebných postupů u akutního koronárního syndromu pomocí perorální protidestičkové léčby

(Evolving strategies in the management of acute coronary syndromes with oral antiplatelet agents)

Petr Widimský^a, J. Wouter Jukema^b, Bernhard Meier^c, Dietmar Trenk^d, Jean Philippe Collet^e, Matthias Frick^f, Marco Roffi^g

^a Kardiocentrum 3. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice Královské Vinohrady, Praha, Česká republika

^b Leiden University Medical Center, Leiden, Nizozemsko

^c University Hospital, Bern, Švýcarsko

^d Herz-Zentrum Bad Krozingen, Bad Krozingen, Německo

^e Hôpital de la Pitié-Salpêtrière, Paříž, Francie

^f Innsbruck Medical University, Innsbruck, Rakousko

^g University Hospital, Ženeva, Švýcarsko

INFORMACE O ČLÁNKU

Historie článku:

Došel do redakce: 12. 12. 2011

Přijat: 27. 12. 2011

Klíčová slova:

Akutní infarkt myokardu
Akutní koronární syndrom
Clopidogrel
Perorální protidestičkové léky
Prasugrel
Ticagrelor

SOUHRN

Terapie akutního koronárního syndromu (AKS) prochází v současné době mohutným rozvojem díky vývoji nových antitrombotik. Dostupné znalosti o nových perorálních protidestičkových lécích lze shrnout následovně: (1) nové léky (prasugrel a ticagrelor) jsou rychlejší, účinnější a mají předvídatelnější účinek než clopidogrel, proto také clopidogrel může být těmito léky nahrazen u většiny pacientů s AKS; (2) zdá se, že prasugrel má výraznější okamžitý účinek zejména u pacientů s infarktem myokardu s elevacemi úseku ST (STEMI), z tohoto důvodu by měl být u STEMI upřednostňován, a to zejména v akutní fázi; (3) ticagrelor má lepší účinky v oblasti dlouhodobé sekundární prevence, z čehož mohou těžit pacienti s akutním non-STEMI; a (4) oba nové léky mají své kontraindikace, nežádoucí účinky a jsou významně dražší, v důsledku čehož bude mít clopidogrel stále své místo v léčbě vybraných skupin pacientů.

© 2012, ČKS. Published by Elsevier Urban and Partner Sp. z o.o. All rights reserved.

Epidemiologie akutních koronárních syndromů

Akutní koronární syndromy (AKS; akutní infarkt myokardu s elevacemi úseku ST [STEMI], akutní non-STEMI a nestabilní angina pectoris [NAP]) jsou celosvětově nej-

častějšími příčinami úmrtí [1]. Do registru CZECH (Czech Evaluation of Acute Coronary Syndromes in Hospitalized Patients) bylo zařazeno 100 % vstupních údajů o přijímaných pacientech do 100 % nemocnic dvou velkých krajů. Zjistilo se, že incidence hospitalizace pro podezření na akutní koronární syndrom byla 3 248 pacientů na milion

obyvatel za rok. Incidence potvrzeného akutního infarktu myokardu (IM; STEMI a non-STEMI) byla 1 960 pacientů na milion obyvatel za rok [2]. Druhá Euro Heart Survey [3] byla provedena ve 190 zdravotnických zařízeních ve 32 zemích (dobrovolná účast) a zahrnula 6 385 pacientů s potvrzenou diagnózou akutního koronárního syndromu, 47 % účastníků mělo diagnózu STEMI a 53 % non-STEMI či NAP. Incidence nemohla být stanovena, protože údaje nepocházely od žádné definované populace ani z žádné vymezené oblasti. Incidence hospitalizace pro akutní infarkt myokardu dosahuje dle nejnovějších evropských dat z 30 zemí [4] 900–3 120 pacientů na milion obyvatel za rok, incidence STEMI je v rozsahu od 440–1 420 pacientů na milion obyvatel za rok. Nemocniční mortalita pacientů s akutním infarktem myokardu se pohybuje od 4 % do 14 % v různých národních registrech.

Americký registr CRUSADE (Can Rapid Risk Stratification of Unstable Angina Patients Suppress Adverse Outcomes With Early Implementation of the ACC/AHA Guidelines) [5] shromáždil údaje týkající se 17 926 vysoce rizikových pacientů s non-STEMI nebo NAP; průměrný věk nemocných byl 68 let, 32 % trpělo diabetem a 13 % renální insuficiencí. Pokud byla provedena časná invazivní léčba, nemocniční mortalita byla 2 %, zatímco bez časně invazivní léčby dosahovala 6,2 %. Z toho vyplývá, že akutní koronární syndrom zůstává častým a vážným onemocněním i v současné moderní „intervenční době“. Stále jsou však třeba nové léčebné možnosti, které zkvalitní krátkodobé i dlouhodobé výsledky. Zatímco první desetiletí 21. století bychom ve vztahu k akutnímu koronárnímu syndromu mohli nazvat „dekádou perkutánních intervencí“, na začátku druhého desetiletí jsme svědky obrovského rozvoje antitrombotické terapie. Nová antitrombotika a antikoagulační mají potenciál podstatně změnit „dění“. Tento článek se zaměřuje na nové perorální protidestičkové léky vhodné pro léčbu pacientů s akutním koronárním syndromem.

Historický vývoj perorální protidestičkové terapie

Kyselina acetylsalicylová byla první protidestičková látka s prokázaným účinkem u akutního koronárního syndromu a v sekundární prevenci [6,7]. Příznivé účinky kyseliny acetylsalicylové jsou natolik všeobecně uznávány, že pouze jedna randomizovaná studie [8] za posledních 20 let srovnávala efekt nového protidestičkového léku a kyseliny acetylsalicylové. Tato studie ukázala, že clopidogrel je přibližně o 9 % účinnější než kyselina acetylsalicylová, která má ještě navíc o 30 % vyšší riziko krvácivých komplikací. Nicméně po zveřejnění studie CURE (Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events) [9] se novým standardem stala duální protidestičková léčba. Od té doby byly veškeré nově vyvíjené perorální protidestičkové látky testovány proti clopidogrelu, s kyselinou acetylsalicylovou ponechanou jako základní terapie v obou větvích všech randomizovaných studií.

Po neúspěchu s několika perorálními inhibitory glykoproteinu IIb/IIIa (např. sibrifiban) [10] se rozvoj protidestičkových léků zaměřil na blokátory receptorů P2Y₁₂ (inhibitory P2Y₁₂). První dva léky z této skupiny jsou již

v Evropě registrovány (prasugrel a ticagrelor), další (např. elinogrel a cangrelor) jsou stále ve fázi testování.

Současný vývoj v protidestičkové léčbě

Prasugrel (ze třetí generace thienopyridinů) je první lék z této „rodiny“ nových perorálních protidestičkových látek. Stejně jako clopidogrel je prodrug, proto před ireverzibilním navázáním na receptor P2Y₁₂ vyžaduje přeměnu na aktivní metabolit. Ve srovnání s clopidogrelem prasugrel inhibuje destičkové receptory, a tím agregaci destiček indukovanou adenosindifosfátem (ADP) rychleji, důsledněji (menší interindividuální variabilita) a ve větším rozsahu [11]. Studie TRITON-TIMI 38 (Trial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition with Prasugrel-Thrombolysis in Myocardial Infarction 38) [12] potvrdila, že kombinace prasugrelu s kyselinou acetylsalicylovou je vhodnější u pacientů s akutním koronárním syndromem podstupujících perkutánní koronární intervenci (PCI) než kombinace clopidogrelu s kyselinou acetylsalicylovou. Prospěch byl zřejmý zejména u pacientů se STEMI [13] a u diabetiků [14]. Nedávná studie [15], která hodnotila převedení pacientů z clopidogrelu na prasugrel, potvrdila ještě větší inhibiční funkce destiček prasugrelem buď po týdnu užívání udržovací dávky, nebo dvě hodiny po podání nasycovací dávky. Jiná studie [16] ukázala, že udržovací dávka prasugrelu 10 mg zvýší významněji destičkovou inhibici než dvojitá udržovací dávka clopidogrelu (150 mg) nebo vysoká nasycovací dávka clopidogrelu (600 mg). Jde o důležité zjištění, jelikož studie TRITON-TIMI 38 srovnávala prasugrel s „klasickou“ dávkou clopidogrelu (nasycovací dávka 300 mg a udržovací dávka 75 mg).

Ticagrelor se liší od typických thienopyridinů (ticlopidin, clopidogrel, prasugrel), protože je to cyklopentyl-triazolo-pyrimidin, který se také váže na receptory P2Y₁₂ [17]. Ale na rozdíl od thienopyridinů je přímým reverzibilním inhibitorem, který nepotřebuje metabolickou aktivaci, s biologickým poločasem asi 12 hodin [18]. Studie PLATO (Platelet Inhibition and Patient Outcomes) [19] ukázala, že ticagrelor je lepší než clopidogrel. Primární cílový ukazatel (úmrtí z kardiovaskulárních příčin, IM nebo mozková příhoda) se objevil u pacientů užívajících ticagrelor v 9,8 % ve srovnání s 11,7 % u pacientů užívajících clopidogrel (hazard ratio [HR] 0,84; 95% interval spolehlivosti [CI] 0,77–0,92; $p < 0,001$). Ticagrelor také snížil úmrtnost z jakékoli příčiny (4,5 % vs. 5,9 % u clopidogrelu; $p < 0,001$). V podskupině 7 000 pacientů se STEMI [20] snížil ticagrelor riziko primárního cílového ukazatele (IM, mozková příhoda, kardiovaskulární úmrtí) z 10,8 % na 9,4 % ve srovnání s clopidogrelem (HR 0,87; 95% CI 0,75–1,01; $p = 0,07$). To je lehce horší výsledek než v celé skupině studie PLATO. Obecně ticagrelor nezvyšuje riziko krvácivých komplikací ve srovnání s clopidogrelem. Významná část studijní populace PLATO podstoupila aorto-koronární bypass (CABG). Ačkoli byla celkově vyšší incidence krvácení spojeného s CABG, během terapie ticagrelorem se významně více objevilo krvácení bez souvislosti s CABG. Je zajímavé, že ticagrelor předčil clopidogrel také v podskupině pacientů s AKS bez významného zvýšení

rizika krvácení, což je nejspíše dáno jeho reverzibilní vazbou na receptory ADP [21].

Důležitá vlastnost těchto účinnějších inhibitorů P2Y₁₂ je jejich schopnost snížit mortalitu u pacientů léčených PCI ve srovnání s clopidogrelem. Toto můžeme sledovat zejména u pacientů se STEMI léčených PCI nebo po primární PCI, u skupiny s vyšším rizikem, a tudíž teoreticky významně profitující z rychlé inhibice destiček po PCI. Ve skutečnosti je však jejich hlavní přínos ve významném snížení kardiovaskulární mortality (OR = 0,81; 95% CI 0,69–0,95; $p = 0,008$) a snížení rizika trombózy stentu (OR 0,66; 95% CI 0,53–0,83; $p < 0,0001$) bez zvýšení rizika velkého krvácení (OR 0,98; 95% CI 0,85–1,13; $p = 0,76$).

Nedávné nepřímé metaanalýzy [22] se pokusily porovnat nové léky (prasugrel nebo ticagrelor) s clopidogrelem a současně oba dva nové léky mezi sebou. Výsledky těchto analýz mají významná omezení; v podstatě tyto dvě studie nelze porovnávat kvůli rozdílným vstupním kritériím a také v důsledku rozdílné definice krvácení. Obecně však můžeme říci, že jak prasugrel, tak ticagrelor se zdají být významně účinnější než clopidogrel ve 12měsíčním snížení rizika mozkové příhody (OR = 0,83; 95% CI 0,77–0,89; $p < 0,001$), úmrtí (OR = 0,83, 95% CI 0,74–0,93; $p = 0,001$), infarktu myokardu (OR = 0,79; 95% CI 0,73–0,86; $p < 0,001$) a trombózy stentu (OR = 0,61; 95% CI 0,51–0,74; $p < 0,001$) bez významného rozdílu v incidenci mozkové příhody či velkého krvácení (obojí $p > 0,05$). Přímé srovnání prasugrelu a ticagreloru obecně neukázalo významný rozdíl v incidenci úmrtí, IM, mozkové příhody nebo jejich kombinace (vždy $p > 0,05$). Prasugrel je spojen s významným snížením rizika trombózy stentu (OR = 0,64; 95% CI 0,43–0,93; $p = 0,020$). Ticagrelor výrazně snižuje riziko jakéhokoli velkého krvácení (OR = 1,43; 95% CI 1,10–1,85; $p = 0,007$) a velkého krvácení asociovaného s CABG (OR = 4,30; 95% CI 1,73–10,6; $p = 0,002$). Nicméně klinicky závažné riziko velkého krvácení bez spojitosti s CABG je stejné pro prasugrel i ticagrelor (OR = 1,06; 95% CI 0,77–1,45; $p = 0,34$).

Nedávná studie *in vitro* [23] přišla s provokativní otázkou, zda v nadcházející době nových účinných inhibitorů P2Y₁₂ ještě stále potřebujeme kyselinu acetylsalicylovou. Silná blokáda receptorů P2Y₁₂ sama o sobě způsobí inhibici destičkové aktivity, která je již posílena kyselinou acetylsalicylovou jen velmi málo. Nicméně klinický význam těchto poznatků je třeba ještě ověřit.

Variabilita odpovědi na protideštičkovou léčbu

Největším omezením účinnosti clopidogrelu je jistě interindividuální variabilita jeho protideštičkového efektu, která je způsobena mimo jiné genetickými polymorfismy cytochromu P450 2C19 (*CYP2C19*) [24]. Kromě toho jsou jak clopidogrel, tak prasugrel vstřebávány pomocí P-glykoproteinu, který je kódován genem *ABCB1*, také známým jako *MDR1*. Polymorfismus *ABCB1*, zejména mutace 3435C→T, může ovlivnit transport léku a jeho následnou účinnost. Nedávná studie Megy a spol. [25] potvrdila důležitost tohoto genetického polymorfismu a zejména i vliv snížené aktivity alely *CYP2C19* na kardiovaskulární

prognózu 2 932 pacientů s AKS, kteří podstoupili PCI a následně léčbu clopidogrelem či prasugrelem. Současně byl i popsán vliv genotypu na farmakodynamiku a farmakokinetiku těchto léků u 321 zdravých dobrovolníků. Genotyp *ABCB1* 3435C→T významně zvyšoval riziko kardiovaskulárního úmrtí, IM nebo mozkové příhody ($p = 0,0064$) u pacientů léčených clopidogrelem. Genotypy *ABCB1* 3435C→T a *CYP2C19* byly důležitými nezávislými prediktory cílového ukazatele. Na druhé straně genotypy *ABCB1* významně neovlivňovaly klinické či farmakologické výsledky u pacientů s AKS ani u zdravých dobrovolníků léčených prasugrelem. Pokud se zaměříme na oba genotypy *ABCB1* a *CYP2C19* u pacientů s AKS podstupujících PCI a léčených standardní dávkou clopidogrelu, zjistíme, že téměř polovina populace je nositelem rizikového genotypu, který je spojen s vyšším rizikem velkých kardiovaskulárních příhod.

Vlivem genotypů *CYP2C19* a *ABCB1* na výsledky mezi skupinami a v rámci jedné skupiny pacientů léčených buď ticagrelem, nebo clopidogrelem se zabývala genetická podstudie studie PLATO [26]. Nicméně rutinní genetické testování se v klinické praxi nedoporučuje. Složený cílový ukazatel (kardiovaskulární úmrtí, IM nebo mozková příhoda) se nezávisle na genotypu *CYP2C19* objevuje méně často u ticagreloru než u clopidogrelu. Pro genotyp *ABCB1* byly zjištěny stejné výsledky.

Testování destičkové aktivity

Nedávno publikovaná doporučení shrnula naše znalosti o spojitosti destičkové aktivity během antiagregační terapie, měřené pomocí různých metod, a jejími klinickými nežádoucími účinky. Data pocházela z 28 klinických studií s více než 11 000 pacienty [27]. I přes ohromující výsledky nebylo rutinní vyšetřování destičkové aktivity zahrnuto do guidelines ani zavedeno do praxe. Jedním z důvodů je jistě i to, že neexistuje jednotná metoda pro měření destičkové aktivity, která by umožnila vytvoření hraniční hodnoty označující vyšší riziko ischemických příhod. Pro potvrzení vztahu silnější protideštičkové odpovědi a vyšší incidence krvácení máme dat velmi málo. V současné době máme pouze omezený počet důkazů, které potvrzují zlepšení klinických výsledků individualizací protideštičkové léčby např. změnou dávky dle výsledků měření destičkové aktivity.

Studie GRAVITAS (Gauging Responsiveness With a VerifyNow Assay-Impact on Thrombosis and Safety) [28] neprokázala vliv zvýšení dávky clopidogrelu na zlepšení klinických výsledků u pacientů po PCI. Pacienti s vyšší destičkovou aktivitou při standardní dávce clopidogrelu byli randomizováni buď do studijní větve s dávkou clopidogrelu 75 mg, nebo do větve s intenzifikovanou léčbou 150 mg clopidogrelu. Zvýšení dávky clopidogrelu však nevedlo ke klinickému prospěchu. Primární cílový ukazatel se objevil u 2,3 % pacientů obou skupin; jak u skupiny s vyšší dávkou clopidogrelu (600 mg nasycovací dávka následovaná udržovací dávkou 150 mg), tak u těch, kteří byli léčeni standardně (300 mg nasycovací dávka a následně udržovací dávka 75 mg). Snížení destičkové aktivity způsobené zvýšenou dávkou clopidogrelu ve studii GRA-

VITAS bylo pouze malé. Další studie jako TRIGGER-PCI (Testing Platelet Reactivity in Patients Undergoing Elective Stent Placement on Clopidogrel to Guide Alternative Therapy With Prasugrel) porovnávající účinnější protidestičkové léky (10 mg prasugrelu vs. 75 mg clopidogrelu) možná tento fakt potvrdí.

Současné doporučené postupy pro perorální protidestičkovou léčbu

Nejnovější doporučené postupy Evropské kardiologické společnosti (European Society of Cardiology [ESC] guidelines) [29] doporučují kombinovanou léčbu prasugrelem či ticagrelor s kyselinou acetylsalicylovou pro většinu pacientů se STEMI. Clopidogrel je ponechán jako alternativa v případech, kdy jsou rychleji působící inhibitory P2Y12 kontraindikovány nebo pokud nejsou nové léky dostupné. U pacientů s non-STEMI jsou všechny tři léky dle doporučení rovnocenné (viz tabulku 1).

Doporučené postupy American College of Cardiology (ACC)/American Heart Association (AHA) pro léčbu STEMI z roku 2009 [30] doporučují jak clopidogrel (nasycovací dávka 300–600 mg a následně udržovací dávka 75 mg),

Tabulka 1 – Užití perorální protidestičkové léčby dle doporučení Evropské kardiologické společnosti [29]

Inhibitory P2Y12	Třída ^a	Úroveň znalostí ^b
Non-STEMI/NAP		
Clopidogrel	I	B
Prasugrel	Ila	B
Ticagrelor	I	B
STEMI		
Clopidogrel	I	C
Prasugrel	I	B
Ticagrelor	I	B

^a Třída doporučení I: Evidence a/nebo všeobecný souhlas, že dané léčebné postupy jsou prospěšné, účinné a platné. Třída doporučení IIa: Většina důkazů/poznatků ukazuje, že dané postupy jsou účinné/prospěšné.

^b Úroveň znalostí B: Data jsou odvozena z jedné randomizované klinické studie nebo z dalších velkých nerandomizovaných studií. Úroveň znalostí C: Všeobecný souhlas odborníků a/nebo malých, retrospektivních studií a registrů.

NAP – nestabilní angina pectoris, STEMI – akutní infarkt myokardu s elevací úseku ST.

Tabulka 2 – Doporučení ACC/AHA [30,31] a ESC [29] pro protidestičkovou terapii u pacientů podstupujících revaskularizaci myokardu

Elektivní PCI (ESC)^a	Kyselina acetylsalicylová: 150–300 mg/den p.o. (nebo 250–500 mg bolus i.v.) a poté 75–100 mg/den plus: <ul style="list-style-type: none"> Clopidogrel: 300 mg LD > 6 hodin před PCI (nebo 600 mg > 2 hodiny před PCI) a poté 75 mg/den (třída IC)
Non-STE AKS (ESC)^a	Kyselina acetylsalicylová: 150–300 mg/den p.o. (nebo 250–500 mg bolus i.v.) a poté 75–100 mg/den plus jeden z: <ul style="list-style-type: none"> Clopidogrel: 600 mg LD co nejdříve (třída IC) a poté 75 mg/den po dobu 9–12 měsíců po PCI (třída IB) Prasugrel: 60 mg LD a poté 10 mg/den (třída IIaB) Ticagrelor:^b 180 mg LD a poté 90 mg 2× denně (třída IB)
NAP/non-STEMI (ACC/AHA) [30,31]	U pacientů indikovaných k invazivní léčbě [30] bychom kyselinu acetylsalicylovou měli podat před výkonem (třída IA) plus jeden z: <ul style="list-style-type: none"> Clopidogrel: před [pre-loading] nebo v průběhu PCI (300 mg LD a poté 75 mg/den; třída IA) Prasugrel: v průběhu PCI (60 mg LD a poté 10 mg/den; třída IB) U pacientů indikovaných ke konzervativní léčbě [31] by kyselina acetylsalicylová měla být podána co nejdříve po přijetí plus: <ul style="list-style-type: none"> Clopidogrel: 300 mg LD a poté 75 mg/den co nejdříve po přijetí po dobu od ≥ 1 měsíce (třída IA) do ≤ 12 měsíc (třída IB)
STEMI (ESC/ACC)^{a,c}	Kyselina acetylsalicylová: 150–300 mg/den p.o. (nebo 250–500 mg bolus i.v.) a poté 75–100 mg/den plus jeden z: <ul style="list-style-type: none"> Clopidogrel: 600 mg LD co nejdříve a poté 75 mg/denně po dobu 9–12 měsíců po PCI^d (třída IC) Prasugrel: 60 mg LD a poté 10 mg/den^d (třída IB) Ticagrelor:^b 180 mg LD a poté 90 mg 2× denně (třída IB)

^a Doplnující léčba antagonisty glykoproteinu (GP) IIb/IIIa (tzn. abciximab, tirofiban, eptifibatid a další antagonisté GP IIb/IIIa) je u pacientů s přítomným intrakoronárním trombem (pacienti s non-STE AKS a se STEMI) nebo pouze jako pomocná léčba (u pacientů, kteří podstoupili PCI) doporučována v evropských guidelines [29]. V USA může být zahájena současně i léčba abciximabem, tirofibanem a eptifibatidem u vybraných pacientů. ^b Ticagrelor se doporučuje (v závislosti na dostupnosti) pouze v evropských guidelines [29].

^c Dle amerických doporučených postupů by u pacientů, kteří byli залечeni thienopyridiny a vyžadují CABG, měl být chirurgický výkon odložen o pět dní v případě podání clopidogrelu a o sedm dní v případě podání prasugrelu, pokud to dovoluje klinický stav pacienta.

^d Nasycovací dávka (loading dose – LD) clopidogrelu by měla být podána co nejdříve nebo během primární či ne-primární PCI; LD prasugrelu by měla být podána co nejdříve před primární PCI.

ACC/AHA – American College of Cardiology/American Heart Association; AKS – akutní koronární syndrom; ESC – European Society of Cardiology; i.v. – intravenózní; NAP – nestabilní angina pectoris; non-STE AKS – akutní koronární syndrom bez elevací úseku ST; PCI – perkutánní koronární intervence; STEMI – akutní infarkt myokardu s elevací úseku ST.

Tabulka 3 – Doporučené dávkování perorálních protidestičkových léků

	Nasycovací dávka	Udržovací dávka
Non-STEMI/NAP		
První kontakt s lékařem (prehospitalizační nebo akutní hospitalizační péče)	300–600 mg clopidogrelu nebo 180 mg ticagreloru (nebo 60 mg prasugrelu)	
V průběhu výkonu (na katetrizačním sále)	Pokud nebyly zatím podány žádné inhibitory P2Y12: 60 mg prasugrelu nebo 180 mg ticagreloru nebo 300–600 mg clopidogrelu	
Sekundární prevence (do 1 roku po PCI)		90 mg ticagreloru 2× denně nebo 10 mg prasugrelu denně nebo 75 mg clopidogrelu denně
STEMI		
První kontakt s lékařem (prehospitalizační nebo akutní hospitalizační péče)	60 mg prasugrelu (nebo 180 mg ticagreloru nebo 600 mg clopidogrelu)	
V průběhu výkonu (na katetrizačním sále)	Pokud nebyly zatím podány žádné inhibitory P2Y12: 60 mg prasugrelu (nebo 180 mg ticagreloru nebo 600 mg clopidogrelu)	
Sekundární prevence (do 1 roku po PCI)		10 mg prasugrelu denně nebo 90 mg ticagreloru 2× denně (nebo 75 mg clopidogrelu denně)
Trombóza stentu		
	Prasugrel 60 mg v okamžiku diagnózy Prasugrel 10 mg po dobu ≥ 12 měsíců	
Perioperační péče (kolem CABG)		
Elektivní CABG by měl být proveden po > 7 dnech po časně koronární angiografii, pokud je pacient stabilní bez recidivy ischemie. Podávání léků (clopidogrel, prasugrel nebo ticagrelor) by mělo být přerušeno 5–7 dní před plánovaným elektivním CABG. Pokud musí být CABG pro nestabilitu pacienta proveden dříve (recidiva ischemie), trombocytární koncentráty většinou vyřeší krvácivé komplikace. Většina moderních kardiocirurgů je schopna odoperovat pacienta na protidestičkové terapii.		
CABG – aortokoronární bypass; NAP – nestabilní angina pectoris; PCI – perkutánní koronární intervence; STEMI – akutní infarkt myokardu s elevací úseku ST.		

tak prasugrel (nasycovací dávka 60 mg a následně udržovací dávka 10 mg denně) před a po primární PCI. Podrobnější přehled dávkování protidestičkových léků dle doporučených postupů ESC a ACC/AHA přináší tabulka 2.

Nové postupy optimální léčby AKS (včetně STEMI)

Dosavadní znalosti bychom mohli shrnout takto: (1) oba nové léky (prasugrel a ticagrelor) zajistí rychlejší, účinnější a předvídatelnější protidestičkový efekt ve srovnání s clopidogrelem, z toho vyplývá, že prasugrel nebo ticagrelor by měly nahradit clopidogrel v terapii AKS u většiny pacientů; (2) větší přínos prasugrelu ve srovnání s clopidogrelem je způsoben lepším účinkem u pacientů se STEMI zejména v akutní fázi, proto bychom prasugrel měli upřednostňo-

vat u pacientů se STEMI podstupujících časnou PCI; (3) zdá se, že ticagrelor má lepší dlouhodobý sekundární preventivní účinek, což by mohlo být přínosem zejména pro pacienty s non-STEMI (ve srovnání s pacienty se STEMI mají nižší akutní, ale vyšší dlouhodobé riziko); a (4) oba nové léky mají i své kontraindikace, nežádoucí účinky a jsou podstatně dražší, proto je stále clopidogrel lékem volby u vybraných pacientů. Toto je shrnuto v tabulce 3.

Závěr

Dostupnost nových účinnějších a rychleji působících perorálních protidestičkových léků mění zavedené postupy v léčbě pacientů s AKS tak, že mohou ve většině případů nahradit clopidogrel. Prasugrel či ticagrelor zajišťují uspokojivější klinické výsledky u pacientů s AKS vyplývající

cí z jejich lepších a předvídatelnějších účinků (nezávislých na genetických faktorech), než má clopidogrel. Zejména to platí v léčbě pacientů se STEMI a u diabetiků a také pro prevenci trombózy stentu. Nicméně stále ještě nemáme dostatek dat, kterými bychom podpořili rozšířené testování destičkové aktivity k ovlivnění protidestičkové terapie. Probíhající studie také musejí prozkoumat vztah mezi destičkovou aktivitou a krvácivými příhodami.

Tato práce vznikla za odborné pomoci pana M. K. Grandisona, Ph.D., ze společnosti Adis Communications a s finanční podporou společností Daiichi Sankyo Europe GmbH a Eli Lilly and Company.

Literatura

- [1] World Health Organization. Fact Sheet: The Top Ten Causes of Death. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/index.html>.
- [2] Widimsky P, Zelizko M, Jansky P, Tousek F, Holm F, Aschermann M. The incidence, treatment strategies and outcomes of acute coronary syndromes in the „reperfusion network“ of different hospital types in the Czech Republic: results of the Czech evaluation of acute coronary syndromes in hospitalized patients (CZECH) registry. *Int J Cardiol* 2007;119:212–9.
- [3] Mandelzweig L, Battler A, Boyko V, Bueno H, Danchin N, Filippatos G, et al.; Euro Heart Survey Investigators. The second Euro Heart Survey on acute coronary syndromes: Characteristics, treatment, and outcome of patients with ACS in Europe and the Mediterranean Basin in 2004. *Eur Heart J* 2006;27:2285–93.
- [4] Widimsky P, Wijns W, Fajadet J, de Belder M, Knot J, Aaberge L, et al.; European Association for Percutaneous Cardiovascular Interventions. Reperfusion therapy for ST elevation acute myocardial infarction in Europe: description of the current situation in 30 countries. *Eur Heart J* 2010;31:943–57.
- [5] Bhatt DL, Roe MT, Peterson ED, Li Y, Chen AY, Harrington RA, et al.; CRUSADE Investigators. Utilization of early invasive management strategies for high-risk patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: results from the CRUSADE Quality Improvement Initiative. *JAMA* 2004;292:2096–104.
- [6] Theroux P, Ouimet H, McCans J, Latour JG, Joly P, Lévy G, et al. Aspirin, heparin, or both to treat acute unstable angina. *N Engl J Med* 1988;319:1105–11.
- [7] 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;2:349–60.
- [8] CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996;348:1329–39.
- [9] Peters RJ, Mehta SR, Fox KA, Zhao F, Lewis BS, Kopecky SL, et al.; Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events (CURE) Trial Investigators. Effects of aspirin dose when used alone or in combination with clopidogrel in patients with acute coronary syndromes: observations from the Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events (CURE) study. *Circulation* 2003;108:1682–7.
- [10] Second SYMPHONY Investigators. Randomized trial of aspirin, sibrifiban, or both for secondary prevention after acute coronary syndromes. *Circulation* 2001;103:1727–33.
- [11] Jernberg T, Payne CD, Winters KJ, Darstein C, Brandt JT, Jakubowski JA, et al. Prasugrel achieves greater inhibition of platelet aggregation and a lower rate of non-responders compared with clopidogrel in aspirin-treated patients with stable coronary artery disease. *Eur Heart J* 2006;27:1166–73.
- [12] Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Montalescot G, Ruzyllo W, Gottlieb S, et al.; TRITON-TIMI 38 Investigators. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2007;357:2001–15.
- [13] Montalescot G, Wiviott SD, Braunwald E, Murphy SA, Gibson CM, McCabe CH, Antman EM; TRITON-TIMI 38 Investigators. Prasugrel compared with clopidogrel in patients undergoing percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction (TRITON-TIMI 38): double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2009;373:723–31.
- [14] Wiviott SD, Braunwald E, Angiolillo DJ, Meisel S, Dalby AJ, Verheugt FW, et al.; TRITON-TIMI 38 Investigators. Greater clinical benefit of more intensive oral antiplatelet therapy with prasugrel in patients with diabetes mellitus in the trial to assess improvement in therapeutic outcomes by optimizing platelet inhibition with prasugrel-Thrombolysis in Myocardial Infarction 38. *Circulation* 2008;118:1626–36.
- [15] Angiolillo DJ, Saucedo JF, Deraad R, Frelinger AL, Gurbel PA, Costigan TM, et al.; SWAP Investigators. Increased platelet inhibition after switching from maintenance clopidogrel to prasugrel in patients with acute coronary syndromes: results of the SWAP (SWitching Anti Platelet) study. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:1017–23.
- [16] Montalescot G, Sideris G, Cohen R, Meuleman C, Bal dit Sollier C, Barthélémy O, et al. Prasugrel compared with high-dose clopidogrel in acute coronary syndrome. The randomised, double-blind ACAPULCO study. *Thromb Haemost* 2010;103:213–23.
- [17] van Giezen JJ, Humphries RG. Preclinical and clinical studies with selective reversible direct P2Y₁₂ antagonists. *Semin Thromb Hemost* 2005;31:195–204.
- [18] Teng R, Oliver S, Hayes MA, Butler K. Absorption, distribution, metabolism, and excretion of ticagrelor in healthy subjects. *Drug Metab Dispos* 2010;38:1514–21.
- [19] Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C, et al.; PLATO Investigators, Freij A, Thorsén M. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009;361:1045–57.
- [20] Steg PG, James S, Harrington RA, Ardissino D, Becker RC, Cannon CP, et al.; PLATO Study Group. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with ST-elevation acute coronary syndromes intended for reperfusion with primary percutaneous coronary intervention: A Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO) trial subgroup analysis. *Circulation* 2010;122:2131–41.
- [21] Held C, Asenblad N, Bassand JP, Becker RC, Cannon CP, Claeys MJ, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes undergoing coronary artery bypass surgery: results from the PLATO (Platelet Inhibition and Patient Outcomes) trial. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:672–84.
- [22] Biondi-Zoccai G, Lotrionte M, Agostoni P, Abbate A, Romagnoli E, Sangiorgi G, et al. Adjusted indirect comparison meta-analysis of prasugrel versus ticagrelor for patients with acute coronary syndromes. *Int J Cardiol* 2011;150:325–31.
- [23] Armstrong PC, Leadbeater PD, Chan MV, Kirkby NS, Jakubowski JA, Mitchell JA, Warner TD. In the presence of strong P2Y₁₂ receptor blockade, aspirin provides little additional inhibition of platelet aggregation. *J Thromb Haemost* 2011;9:552–61.
- [24] Mega JL, Simon T, Collet JP, Anderson JL, Antman EM, Bliden K, et al. Reduced-function CYP2C19 genotype and risk of adverse clinical outcomes among patients treated

- with clopidogrel predominantly for PCI: a meta-analysis. *JAMA* 2010;304:1821–30.
- [25] Mega JL, Close SL, Wiviott SD, Shen L, Walker JR, Simon T, et al. Genetic variants in ABCB1 and CYP2C19 and cardiovascular outcomes after treatment with clopidogrel and prasugrel in the TRITON-TIMI 38 trial: a pharmacogenetic analysis. *Lancet* 2010;376:1312–19.
- [26] Wallentin L, James S, Storey RF, Armstrong M, Barratt BJ, Horrow J, et al.; PLATO investigators. Effect of CYP2C19 and ABCB1 single nucleotide polymorphisms on outcomes of treatment with ticagrelor versus clopidogrel for acute coronary syndromes: a genetic substudy of the PLATO trial. *Lancet* 2010;376:1320–28.
- [27] Bonello L, Tantry US, Marcucci R, Blindt R, Angiolillo DJ, Becker R, et al.; Working Group on High On-Treatment Platelet Reactivity. Consensus and future directions on the definition of high on-treatment platelet reactivity to adenosine diphosphate. *J Am Coll Cardiol* 2010;56: 919–33.
- [28] Price MJ, Berger PB, Teirstein PS, Tanguay JF, Angiolillo DJ, Spriggs D, et al.; GRAVITAS Investigators. Standard- vs high-dose clopidogrel based on platelet function testing after percutaneous coronary intervention: The GRAVITAS randomized trial. *JAMA* 2011;305:1097–105.
- [29] Wijns W, Kolh P, Danchin N, Di Mario C, Falk V, Folliguet T, 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). *Eur Heart J* 2010;31:2501–55.
- [30] Kushner FG, Hand M, Smith SC Jr, King SB 3rd, Anderson JL, Antman EM, et al. 2009 focused updates: ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction (updating the 2004 guideline and 2007 focused update) and ACC/AHA/SCAI guidelines on percutaneous coronary intervention (updating the 2005 guideline and 2007 focused update) a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:2205–41.
- [31] Anderson JL, Adams CD, Antman EM, Bridges CR, Califf RM, Casey DE Jr, et al. ACC/AHA 2007 guidelines for the management of patients with unstable angina/non ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2002 Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non ST-Elevation Myocardial Infarction): developed in collaboration with the American College of Emergency Physicians, the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and the Society of Thoracic Surgeons: endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation and the Society for Academic Emergency Medicine. *Circulation* 2007;116:e148–304.

Z anglického originálu přeložila MUDr. Petra Paulů.