



ScienceDirect

journal homepage: www.elsevier.com/locate/crvasa

Doporučení pro... | Guidelines

Aktualizace doporučení ESC z roku 2017 zaměřená na duální protidestičkovou léčbu u nemocných s ischemickou chorobou srdeční, vytvořená ve spolupráci s EACTS.

Souhrn dokumentu připravený ČKS



ČESKÁ KARDIOLOGICKÁ SPOLEČNOST
THE CZECH SOCIETY OF CARDIOLOGY

(2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS. Summary of the document prepared by the Czech Society of Cardiology)

Zuzana Moťovská^a, Ivo Varvařovský^b, Petr Ošťádal^c

^a III. interní-kardiologická klinika, 3. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice Královské Vinohrady, Praha, Česká republika

^b Kardiologické centrum Agel, Pardubice, Česká republika

^c Kardiocentrum, Nemocnice na Homolce, Praha, Česká republika

**Autoři originálního textu ESC v plném znění [1]: Marco Valgimigli
a Héctor Bueno jménem autorů pracovní skupiny Task Force for dual antiplatelet
therapy in coronary artery disease European Society of Cardiology (ESC)
a European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS)**

INFORMACE O ČLÁNKU

Dostupný online: 22. 11. 2017

Klíčová slova:

Akutní koronární syndromy
Aortokoronární bypass
Clopidogrel
Doporučené postupy
Doporučení
Duální protidestičková léčba
Infarkt myokardu
Ischemická choroba srdeční
Krvácení
Kyselina acetylsalicylová

Lékové stenty
Nekardiální operace
Perkutánní koronární intervence
Perorální antikoagulans
Prasugrel
Revaskularizace
Riziková stratifikace
Skóre DAPT
Skóre PRECISE-DAPT
Stabilní angina pectoris

Stabilní ischemická choroba srdeční
Stenty
Ticagrelor
Trojitá léčba
Trombóza stentu

© 2017 European Society of Cardiology. All rights reserved. Published by
Elsevier sp. z o.o. on behalf of the Czech Society of Cardiology.
For permissions: please e-mail: guidelines@escardio.org

Adresa: Prof. MUDr. Zuzana Moťovská, PhD., FESC, III. interní-kardiologická klinika, 3. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice Královské Vinohrady, Šrobárova 50, 100 34 Praha 10, e-mail: zuzana.motovska@fnkv.cz

DOI: 10.1016/j.crvasa.2017.10.007

Obsah

1 Preambule	684
2 Úvod	684
3 Účinnost a bezpečnost duální protidestičkové léčby a nástroje pro stratifikaci rizika	684
4 Duální protidestičková léčba a perkutánní koronární intervence	687
5 Duální protidestičková léčba a kardiochirurgické operace	691
6 Duální protidestičková léčba u pacientů s akutním koronárním syndromem léčených konzervativním způsobem	693
7 Duální protidestičková léčba u pacientů s indikací perorální antikoagulační léčby (OAC)	694
8 Elektivní nekardiální operace u pacientů užívajících duální protidestičkovou léčbu	696
9 Specifické postupy u zvláštních populací	700
10 Klíčová sdělení	701
11 Na důkazech založená pravidla, „co dělat a co nedělat“	702

1 Preambule

Doporučení a cílené aktualizace vytvořené pod záštitou Committee for Practice Guidelines (CPG) Evropské kardiologické společnosti (ESC) shrnují a hodnotí dostupné důkazy s cílem pomoci zdravotníkům při výběru nejlepších léčebných postupů u konkrétního pacienta trpícího daným onemocněním (tabulky 1, 2).

Tabulka 1 – Třídy doporučení		
Třídy doporučení	Definice	Doporučená formulace
Třída I	Důkazy a/nebo všeobecný souhlas, že daná léčba nebo procedura je prospěšná, přínosná, účinná.	Je doporučeno/je indikováno.
Třída II	Rozporuplné důkazy a/nebo rozcházející se názory o přínosu/účinnosti dané léčby nebo procedury.	
Třída IIa	Váha důkazů/názorů ve prospěch přínosu/účinnosti.	Mělo by být zváženo.
Třída IIb	Přínos/účinnost méně doložen/a důkazy/názory.	Může být zváženo.
Třída III	Důkazy nebo obecná shoda, že daná léčba nebo procedura není přínosná/účinná a v některých případech může být i škodlivá.	Není doporučeno.

Tabulka 2 – Úrovně důkazů

Úroveň důkazů A	Data pocházejí z více randomizovaných klinických studií nebo metaanalýz.
Úroveň důkazů B	Data pocházejí z jedné randomizované klinické studie nebo velkých nerandomizovaných studií.
Úroveň důkazů C	Shoda názorů odborníků a/nebo malé studie, retrospektivní studie, registry.

2 Úvod

Po 21 letech výzkumu se duální protidestičková léčba (dual antiplatelet therapy, DAPT) posunula od lokální (tedy se stenty související) k systémové léčebné strategii (schopné zajistit prevenci trombotického tepenného uzávěru), jež zajišťuje celkovou ochranu pacienta (obr. 1).

3 Účinnost a bezpečnost duální protidestičkové léčby a nástroje pro stratifikaci rizika

3.5 Nástroje pro stratifikaci rizika rozvoje ischemie a krvácení

Vzhledem k nutnosti vzájemně porovnávat rizika rozvoje ischemie a krvácení u jakkoli dlouhé DAPT by se využívání rizikového skóre mohlo osvědčit při stanovení délky trvání DAPT u konkrétního pacienta tak, aby bylo dosaženo maximální ochrany před rozvojem ischemie a minimalizace rizika krvácení. Využití skóre pro hodnocení rizika, která byla specificky vytvořena k usnadnění rozhodnutí o délce trvání DAPT, by mělo být upřednostňováno před využitím jiných dostupných rizikových skóre (tabulka 3).

Využití skóre pro hodnocení rizika při rozhodování o době trvání duální protidestičkové léčby

Doporučení	Třída ^a	Úroveň ^b
Lze zvážit využití skóre vytvořených pro hodnocení přínosů a rizik různých dob trvání DAPT ^c .	IIb	A

DAPT – duální protidestičková léčba.

^a Třída doporučení

^b Úroveň znalostí.

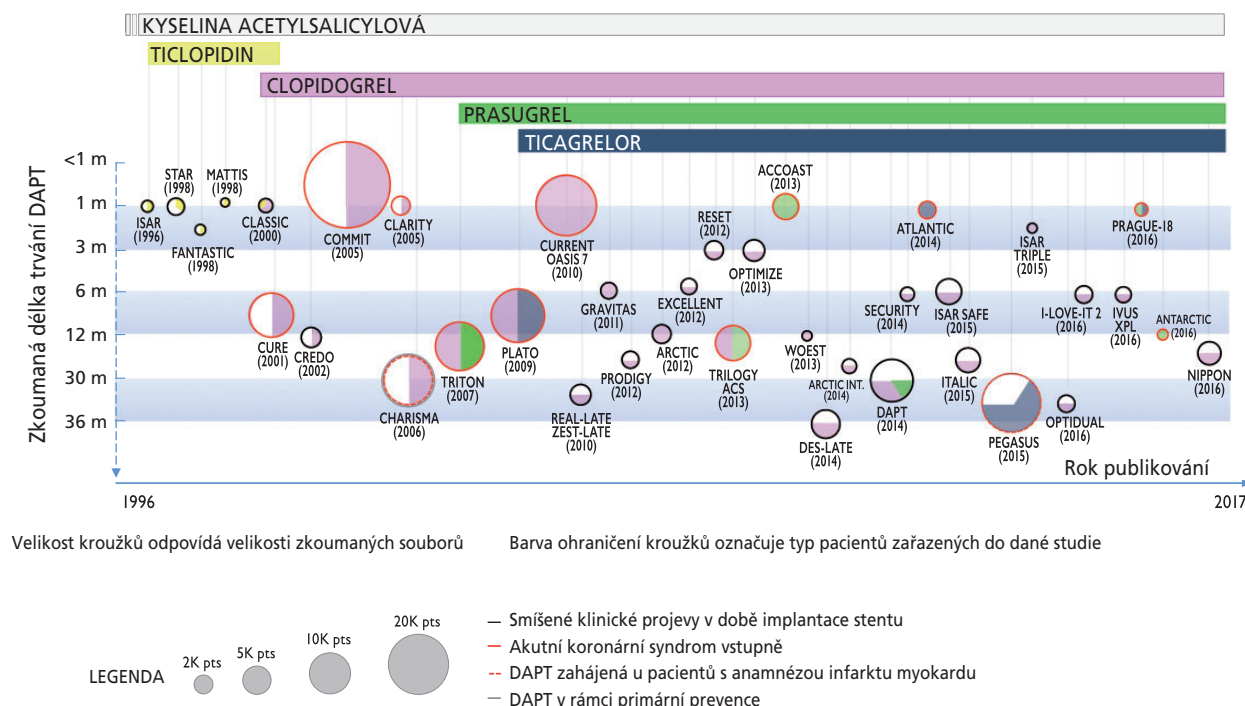
^c Tyto nároky aktuálně splňují skóre DAPT a PRECISE-DAPT.

3.6 Typ inhibitoru receptorů P2Y₁₂ a načasování začátku léčby daným inhibitorem

Doporučení týkající se výběru a načasování podávání inhibitorů P2Y₁₂

Doporučení	Třída ^a	Úroveň ^b
U pacientů s AKS je vedle kyseliny acetylsalicylové doporučován ticagrelor (nasycovací dávka 180 mg, tedy 90 mg dvakrát denně), ^c a to nezávisle na vstupní léčebné strategii, což se týká i pacientů předléčených clopidogrelem (ten by měl být po nasazení ticagreloru vysazen), nemají-li kontraindikace.	I	B

Pokračování na další straně



Obr. 1 – Historie vývoje duální protidestičkové léčby (DAPT) u pacientů s ischemickou chorobou srdeční. Velikost kroužků odpovídá velikosti zkoumaných souborů. Barva ohraničení kroužků označuje typ pacientů zařazených do dané studie. Barevná výplň kroužků symbolizuje zkoumaný protidestičkový lék či léky. Studie přímého porovnání podobných délek trvání terapie u dvou odlišných antiagregačních strategií se nacházejí na jedné vertikální linii, zatímco studie porovnávající různé dlouho trvající terapie nalezneme na linii horizontální. Studie zaměřené na různé léčebné strategie či režimy, a nikoli na délku trvání či typ léčby (např. předlčení ve studii ACCOAST, „na míru šitá“ terapie ve studii GRAVITAS, dvojitá dávka clopidogrelu ve studii CURRENT OASIS 7 apod.) jsou vyznačeny v jediné barvě značící inhibitor P2Y₁₂, který byl zkoumán v kombinaci s kyselinou acetylsalicylovou.

K – tisíce; pts – pacienti.

Tabulka 3 – Riziková skóre validovaná pro rozhodování o délce trvání duální protidestičkové léčby

	Skóre PRECISE-DAPT	Skóre DAPT
Doba uplatnění	V době koronárního stentingu	Po 12 měsících DAPT bez komplikací
Hodnocené strategie délky trvání DAPT	Krátkodobá DAPT (3–6 měsíců) oproti standardní/dlouhodobé DAPT (12–24 měsíců)	Standardní DAPT (12 měsíců) oproti dlouhodobé DAPT (30 měsíců)
Výpočet skóre ^a	<p>Hb ≥ 12 11.5 11 10.5 ≤ 10</p> <p>WBC ≤ 5 8 10 12 14 16 18 ≥ 20</p> <p>Věk ≤ 50 60 70 80 ≥ 90</p> <p>CrCl ≥ 100 80 60 40 20 0</p> <p>Předchozí krvácení Ne Ano</p> <p>Body skóre 0 2 4 6 8 10 12 14 16 18 20 22 24 26 28 30</p>	<p>Věk ≥ 75 –2 body</p> <p>65 až < 75 –1 bod</p> <p>< 65 0 bodů</p> <p>Kouření cigaret +1 bod</p> <p>Diabetes mellitus +1 bod</p> <p>IM vstupně +1 bod</p> <p>Předchozí PCI nebo předchozí IM +1 bod</p> <p>Stent uvolňující paclitaxel +1 bod</p> <p>Průměr stentu < 3 mm +1 bod</p> <p>CHF nebo EFLK < 30 % +2 body</p> <p>Stent z žilního štěpu +2 body</p>
Rozmezí skóre	0 až 100 bodů	–2 až 10 bodů
Navrhovaná hraniční hodnota pro rozhodování	Skóre ≥ 25 → krátkodobá DAPT Skóre < 25 → standardní/dlouhodobá DAPT	Skóre ≥ 2 → dlouhodobá DAPT Skóre < 2 → standardní DAPT
Kalkulátor	www.precisedaptscore.com	www.daptstudy.org

CHF – městnavé srdeční selhání (congestive heart failure); CrCl – clearance kreatininu; DAPT – duální protidestičková léčba; Hb – hemoglobin; EFLK – ejekční frakce levé komory; IM – infarkt myokardu; PCI – perkutánní koronární intervence; PRECISE-DAPT – PREDicting bleeding Complications In patients undergoing Stent implantation and subsequent Dual Anti Platelet Therapy; WBC – počet leukocytů (white blood cell count).

^a Skóre PRECISE-DAPT lze stanovit s pomocí nomogramu: vyznačte pacientovu hodnotu pro každou z pěti klinických proměnných tvořících skóre a vedte vertikální úsečku směrem k ose „Body“, abyste určili počet bodů získaných pro každou klinickou proměnnou. Poté sečtete body dosažené pro jednotlivé klinické proměnné a získáte celkové skóre. Pokud jde o skóre DAPT, sečtete pozitivní body pro každou hodnotu a od celkového skóre odečtete věk.

Doporučení týkající se výběru a načasování podávání inhibitorů P2Y₁₂ (Dokončení ze strany xx)

U pacientů s AKS podstupujících PCI je vedle kyseliny acetylsalicylové doporučován prasugrel (nasyčovací dávka 60 mg, denní dávka 10 mg), což se týká pacientů dosud neléčených inhibitory P2Y ₁₂ s non-STE AKS nebo se zpočátku konzervativně léčenými STEMI, je-li potvrzena indikace PCI, případně u pacientů se STEMI podstupujících neodkladnou koronární katetrizaci, ^c není-li přítomno vysoké riziko život ohrožujícího krvácení nebo jiná kontraindikace.	I	B
Předléčení inhibitorem P2Y ₁₂ je obecně doporučováno u pacientů se známou anatomii koronárních tepen a s jasnou indikací PCI, jakož i u pacientů se STEMI.	I	A
U pacientů s non-STE AKS podstupujících invazivní léčbu by měla být zvážena aplikace ticagreloru (nasyčovací dávka 180 mg, tedy 90 mg dvakrát denně), případně clopidogrelu (nasyčovací dávka 600 mg, denní dávka 75 mg), pokud ticagrelor nepřipadá v úvahu, a to co nejdříve po potvrzení diagnózy.	IIa	C
U pacientů se stabilní ICHS lze zvážit předléčení clopidogrelem, jestliže pravděpodobnost provedení PCI je vysoká.	IIb	C
Clopidogrel (nasyčovací dávka 600 mg, denní dávka 75 mg) přidaný ke kyselině acetylsalicylové je doporučován u pacientů se stabilní ICHS podstupujících implantaci koronárního stentu a u pacientů s AKS, jimž nelze podávat ticagrelor nebo prasugrel, a to včetně osob s anamnézou nitrolebního krvácení nebo s indikací OAC.	I	A
Clopidogrel (nasyčovací dávka 300 mg u pacientů ve věku ≤ 75 let, denní dávka 75 mg) přidaný ke kyselině acetylsalicylové je doporučován u pacientů se STEMI podstupujících trombolýzu.	I	A
Kombinace ticagreloru nebo prasugrelu s kyselinou acetylsalicylovou může být zvážena namísto clopidogrelu u pacientů se stabilní ICHS podstupujících PCI, a to po zohlednění rizika ischemie (tj. vysokého skóre SYNTAX, předchozí trombózy stentu, lokalizace a počtu implantovaných stentů) a krvácení (např. podle skóre PRECISE-DAPT).	IIb	C
U pacientů s non-STE AKS, u nichž neznáme anatomii koronárních tepen, léčba prasugrelem není doporučována.	III	B

AKS – akutní koronární syndrom; ICHS – ischemická choroba srdeční; DAPT – duální protidestičková léčba; non-STE AKS – akutní koronární syndrom bez elevací úseku ST; OAC – perorální antikoagulační léčba; PCI – perkutánní koronární intervence; PRECISE-DAPT – PREDicting bleeding Complications In patients undergoing Stent implantation and subSEquent Dual Anti Platelet Therapy; STEMI – infarkt myokardu s elevací úseku ST; SYNTAX – Synergy Between Percutaneous Coronary Intervention With Taxus and Cardiac Surgery.

^a Třída doporučení

^b Úroveň znalostí

^c Kontraindikace ticagreloru: předchozí nitrolební krvácení nebo přetrvávající krvácení. Kontraindikace prasugrelu: předchozí nitrolební krvácení, předchozí ischemická cévní mozková příhoda nebo tranzitorní ischemická ataka, případně přetrvávající krvácení; prasugrel není doporučován u pacientů ve věku ≥ 75 let nebo s tělesnou hmotností < 60 kg.

3.7 Opatření s cílem minimalizovat riziko krvácení během duální protidestičkové léčby

Minimalizaci rizika krvácení bychom měli věnovat veškeré dostupné úsilí.

Převádění z jednoho perorálního inhibitoru P2Y₁₂ na druhý

Doporučení	Třída ^a	Úroveň ^b
U pacientů s AKS dosud léčených clopidogrelem se převedení z clopidogrelu na ticagrelor doporučuje záhy po přijetí do nemocnice, a to nasyčovací dávkou 180 mg nezávisle na načasování a nasyčovací dávce ^c clopidogrelu, nejsou-li přítomny kontraindikace podávání ticagreloru.	I	B
Jiné převádění mezi perorálními inhibitory P2Y ₁₂ lze zvážet při výskytu nežádoucích účinků / intolerance léčiv, a to podle navrhovaných algoritmů.	IIb	C

AKS – akutní koronární syndrom.

^a Třída doporučení

^b Úroveň znalostí

3.8 Převádění z jednoho perorálního inhibitoru receptorů P2Y₁₂ na druhý

Rozdíly týkající se farmakologie inhibitorů receptorů P2Y₁₂ ve smyslu jejich vazebného místa, poločasů a rychlosti nástupu i odeznění účinku jsou důležitými faktory, jež by mohly vést k interakcím při převádění z jednoho léčiva na druhé.

Převádění z clopidogrelu na ticagrelor je jediné převádění z jednoho inhibitoru receptorů P2Y₁₂ na druhý, jež bylo zkoumáno v klinické studii s dostatečnou silou pro hodnocení klinických výsledných ukazatelů („endpo-

Opatření směřující k minimalizaci rizika krvácení během duální protidestičkové léčby

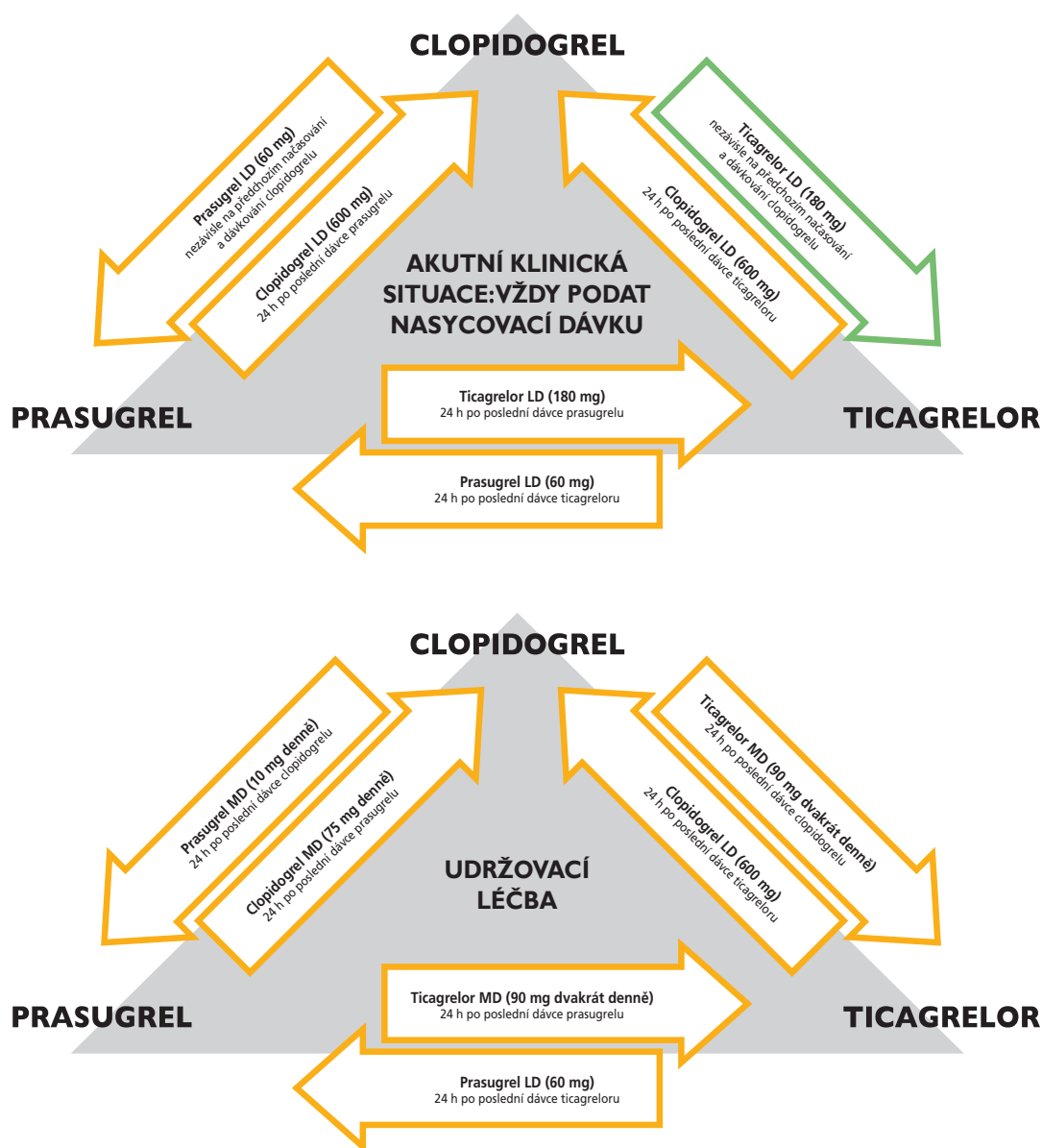
Doporučení	Třída ^a	Úroveň ^b
Doporučuje se provádět koronární angiografii a PCI spíše z radiálního než z femorálního přístupu, jestliže příslušný intervenční kardiolog má s radiálním přístupem dostatečné zkušenosti.	I	A
U pacientů podstupujících DAPT je doporučována denní dávka kyseliny acetylsalicylové v rozmezí od 75 do 100 mg.	I	A
Doporučuje se při DAPT ^c podávat PPI.	I	B
Nedoporučuje se rutinně provádět testování funkce trombocytů za účelem korekce antiagregační léčby před elektivním stentingem nebo po něm.	III	A

DAPT – duální protidestičková léčba; PCI – perkutánní koronární intervence; PPI – inhibitor protonové pumpy (proton pump inhibitor).

^a Třída doporučení

^b Úroveň znalostí

^c Pro omeprazol byla získána data potvrzující, že PPI nezvyšují riziko kardiovaskulárních příhod; ze studií zaměřených na interakce mezi léky však vyplynulo, že zatímco omeprazol a esomeprazol vykazují nejvyšší sklon ke klinicky relevantním interakcím, pantoprazol a rabeprazol mají tento sklon nejnižší.



©ESC 2017

©ESC 2017

Obr. 2 – Algoritmus převádění z jednoho perorálního inhibitoru P2Y₁₂ na jiný v akutní, resp. neakutní klinické situaci. LD – nasycovací dávka (loading dose). MD – udržovací dávka (maintenance dose). Barevné kódování odpovídá třídám doporučení podle ESC (zelená = třída I; oranžová = třída IIb). Zelená šipka od clopidogrelu k ticagreloru vyznačuje jediný převáděcí algoritmus, pro který jsou k dispozici data ohledně výsledných stavů u nemocných s akutním koronárním syndromem. Pro další převáděcí algoritmy (oranžové šipky) podobná data k dispozici nejsou. Za akutní klinickou situaci je považováno převádění v průběhu hospitalizace.

intů“). Žádná z jiných možností převádění nebyla zkoumána tak, aby z uvedeného vyplynuly údaje o klinických důsledcích. Algoritmy pro převádění vycházející z farmakodynamických studií naleznete v obrázku 2.

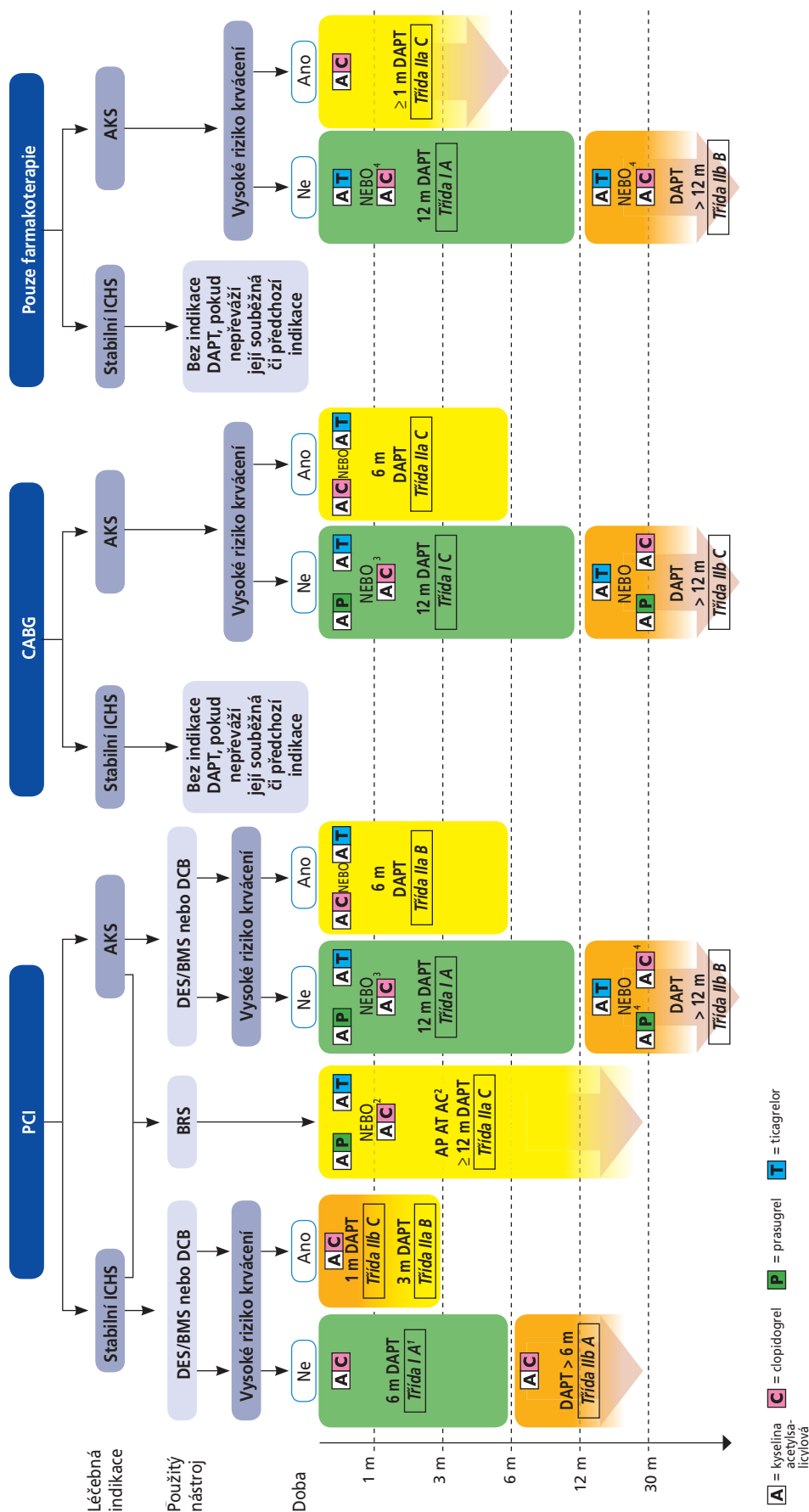
4 Duální protidestičková léčba a perkutánní koronární intervence

Přehled doporučení ohledně délky trvání DAPT po PCI, jakož i po CABG nebo u pouze farmakoterapií léčených pacientů s akutním koronárním syndromem (AKS) naleznete na obrázku 3.

4.1 Duální protidestičková léčba po perkutánní koronární intervenci pro stabilní ischemickou chorobu srdeční

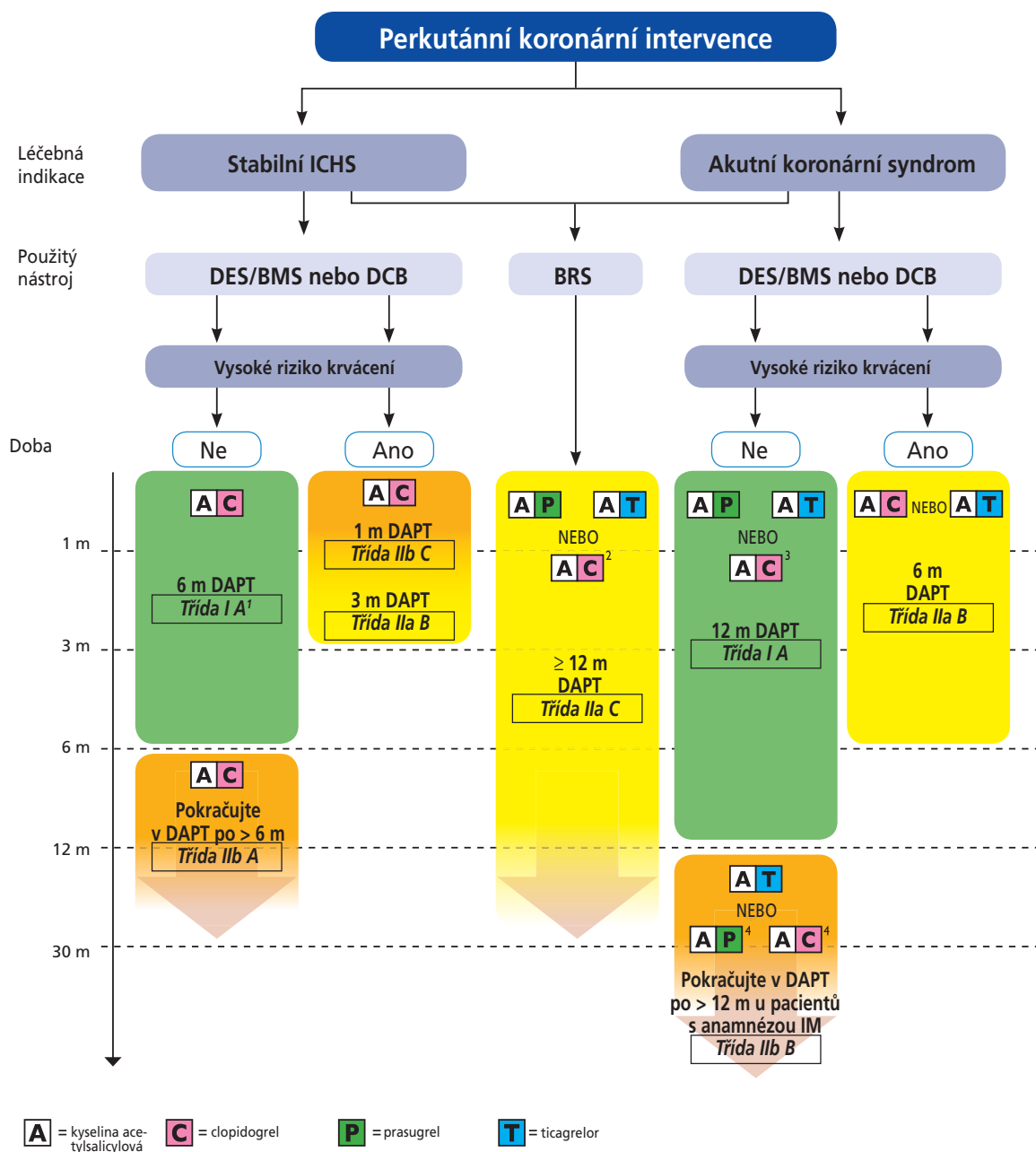
DAPT není indikována u pacientů se stabilní ICHS, bez anamnézy infarktu myokardu (IM), léčených pouze farmakoterapií.

Po PCI s implantací stentu představuje DAPT standard péče. Ze studií vyplynula potřeba DAPT trvající jeden měsíc po implantaci kovového stentu (BMS). Arbitrární nejméně 12měsíční DAPT byla a je doporučována na základě vyjádření odborníků po implantaci DES první generace, a to nezávisle na klinické prezentaci (obr. 4).



Obr. 3 – Algoritmus pro DAPT u pacientů s ischemickou chorobou srdeční. AKS – akutní koronární syndrom; BMS – kovový stent; BRS – vstřebatelný stent (bioresorbable vascular scaffold); CABG – aortokoronární bypass; DCB – lékem potažený balonek (drug-coated balloon); DES – lékový stent; ICHS – ischemická choroba srdeční; PCI – perkutánní koronární intervence. Vysoké riziko krvácení znamená zvýšené riziko spontánního krvácení během DAPT (např. skóre PRECISE-DAPT ≥ 25). Barevné kódování odpovídá třídám doporučení podle ESC (zelená = třída I; žlutá = třída IIa; oranžová = třída IIb).

Léčebné postupy uvedené na stejném řádku jsou řazeny abecedně, aniž by nějaké doporučení bylo upřednostněno (není-li jasně uvedeno jinak).
¹: Po PCI s DCB šest měsíců. DAPT by měla být zvažena (třída IIa B).
²: Pokud pacient má vstupně stabilní ICHS nebo v případě AKS u něj není indikován prasugrel či ticagrelor.
³: Pokud u pacienta není indikován prasugrel či ticagrelor.
⁴: Pokud u pacienta není indikován ticagrelor.



Obr. 4 – Algoritmus pro DAPT u pacientů podstupujících perkutánní koronární intervenci. AKS – akutní koronární syndrom; BMS – kovový stent; BRS – vstřebatelný stent (bioresorbable vascular scaffold); CABG – aortokoronární bypass; DCB – lékem potažený balonek (drug-coated balloon); DES – lékový stent; ICHS – ischemická choroba srdeční; PCI – perkutánní koronární intervence.

Vysoké riziko krvácení znamená zvýšené riziko spontánního krvácení během DAPT (např. skóre PRECISE-DAPT ≥ 25).

Barevné kódování odpovídá třídám doporučení podle ESC (zelená = třída I; žlutá = třída IIa; oranžová = třída IIb).

Léčebné postupy uvedené na stejném řádku jsou řazeny abecedně, aniž by nějaké doporučení bylo upřednostněno (není-li jasně uvedeno jinak).

¹: Po PCI s DCB šest měsíců. DAPT by měla být zvážena (třída IIa B).

²: Pokud pacient má vstupně stabilní ICHS nebo v případě AKS u něj není indikován prasugrel či ticagrelor.

³: Pokud u pacienta není indikován prasugrel či ticagrelor.

⁴: Pokud u pacienta není indikován ticagrelor.

Neexistují žádné randomizované kontrolované studie zaměřené na využití ticagreloru či prasugrelu namísto clopidogrelu u pacientů se stabilní ICHS podstupujících PCI, tuto léčbu lze ale zvážit u vybraných pacientů, u nichž je podávání clopidogrelu považováno za nedostačující.

Porovnání DAPT trvající 3, 6 nebo nejméně 12 měsíců:

Palmerini a spol. zpracovali metaanalýzu zabývající se výsledky DAPT trvající nejvýše šest měsíců a DAPT trvající jeden rok po implantaci DES. Roční terapie ve srovnání s kratší DAPT nevedla k přínosu v přežívání, výskytu trom-

bózy stentu nebo IM, avšak významně zvýšila riziko závažného krvácení.

Porovnání 12měsíční a delší DAPT: Poté, co byla za standardní stanovena 12měsíční DAPT po implantaci DES, studie DAPT hodnotila přínos prodloužení DAPT. Do této studie byli zařazováni pacienti, kteří byli po 12 měsících od implantace DES léčeni DAPT a po tuto dobu neměli ischemickou ani krvácivou příhodu. Pacienti byli na dalších 18 měsíců randomizováni k užívání tienopyridinu nebo placebo. Třicet měsíců trvající DAPT v porovnání s 12měsíční DAPT snižovala čet-

nosti trombózy stentu (0,4 % oproti 1,4 %; $p < 0,001$) a závažných kardiálních a cerebrovaskulárních příhod (major adverse cardiac and cerebrovascular events, MACCE) (4,3 % oproti 5,9 %; $p < 0,001$). Uvedený vliv zahrnoval významné snížení četnosti IM (2,1 % oproti 4,1 %; $p < 0,001$); více než polovinu tohoto přínosu bylo možno přičíst prevenci spontánních IM. Ochrana před ischemií byla vykoupena zvýšeným rizikem krvácení a nárůstem celkové mortality na hranici statistické významnosti.

Ve shodě s výsledky studie DAPT upozornily i výsledky tří metaanalýz na možný nárůst mortality při prodloužené DAPT. Novější metaanalýza, do níž byli zařazováni pacienti po implantaci DES převážně novějších generací, rovněž přinesla slabé důkazy ve smyslu zvýšené mortality při déletrvající DAPT.

Systematické prodloužování DAPT na dobu delší než šest měsíců není opodstatněné u všech nemocných; rozhodnutí k uvedenému kroku by mělo vycházet z posouzení rizikového profilu individuálního pacienta.

Vliv typu DES na délku trvání DAPT: Přínos prodloužené DAPT závisí na typu použitého stentu. Přínos prodloužené DAPT ve smyslu snížení rizika trombózy stentu je u stentů novějších generací významně nižší než u DES první generace, přičemž v podskupině se stenty novějších generací zcela vymizela statistická významnost rozdílu. Nebyla zjištěna žádná interakce ve vztahu k výskytu krvácivých komplikací.

Prostá balonková angioplastika: Nejsou k dispozici žádná data týkající se DAPT nebo délky jejího trvání po prosté balonkové angioplastice.

Neexistují studie cíleně zaměřené na zkoumání optimální délky DAPT po implantaci vstřebatelných stentů (bioresorbable vascular scaffolds). Také u pacientů léčených lékem potaženými balonky (drug-coated balloons) chybějí klinické studie cíleně zaměřené na optimální délku trvání DAPT.

Délka duální protidestičkové léčby a související volba stentu u pacientů se stabilní ischemickou chorobou srdeční podstupujících perkutánní koronární intervenci		
Doporučení	Třída ^a	Úroveň ^b
U pacientů se stabilní ICHS podstupujících implantaci koronárního stentu se obecně doporučuje DAPT spočívající v přidání clopidogrelu ke kyselině acetylsalicylové na dobu šesti měsíců, a to nezávisle na typu stentu.	I	A
Nezávisle na zamýšlené délce DAPT je upřednostňovanou léčebnou metodou implantace DES. ^c	I	A
U pacientů se stabilní ICHS a předpokládaným vysokým rizikem krvácení (např. PRECISE-DAPT ≥ 25) by měla být zvážena DAPT trvající tři měsíce. ^d	IIa	B
U pacientů se stabilní ICHS léčených lékem potaženým balonkem by měla být zvážena DAPT trvající šest měsíců.	IIa	B
U pacientů se stabilní ICHS léčených vstřebatelnými stenty by měla být zvážena DAPT trvající nejméně 12 měsíců.	IIa	C
U pacientů se stabilní ICHS, kteří tolerovali DAPT bez krvácivých komplikací a mají nízké riziko krvácení při vysokém trombotickém riziku, lze zvážit pokračování v DAPT s clopidogrelem po dobu > 6 měsíců a ≤ 30 měsíců.	IIb	A
U pacientů se stabilní ICHS, kteří by mohli být ohroženi tři měsíce trvající DAPT, lze zvážit DAPT trvající jeden měsíc. ^e	IIb	C

BMS – kovový stent; ICHS – ischemická choroba srdeční; DAPT – duální protidestičková léčba; DES – lékový stent; IM – infarkt myokardu; PRECISE-DAPT – PREDicting bleeding Complications In patients undergoing Stent implantation and subsequent Dual Anti Platelet Therapy.

^a Třída doporučení

^b Úroveň znalostí

^c Tato doporučení se vztahují na stenty podporované výsledky rozsáhlých randomizovaných studií s hodnocením výsledných klinických ukazatelů, které obdržely hodnocení CE mark (Byrne a spol.).

^d Data podporující toto doporučení pocházejí ze dvou studií, v nichž byl stent uvolňující zotarolimus (Endeavour sprint) zkoumán ve spojitosti s tříměsíční DAPT.

^e Měsíc trvající DAPT po implantaci stentu uvolňujícího zotarolimus (Endeavour sprint) nebo nepolymerového lékového stentu snižovala riziko reintervence, infarktu myokardu a nekonzistentně i trombózy stentu oproti implantaci kovového stentu při podobném trvání DAPT. Není jasné, zda se tato data vztahují na další aktuálně používané DES.

4.2 Duální protidestičková léčba po perkutánní koronární intervenci pro akutní koronární syndrom

Přibývajícím důkazům ve prospěch sekundární prevence intenzifikovanou protidestičkovou léčbou: U pacientů s AKS zůstává kardiiovaskulární riziko významně zvýšené i po uplynutí prvního roku.

DAPT s ticagrelor v rámci sekundární prevence po IM: Do studie PEGASUS bylo randomizováno 21 162 pacientů s anamnézou spontánního IM jeden rok až tři roky před zařazením. Pacienti byli randomizováni k podávání ticagreloru v dávce 90 mg dvakrát denně, ticagreloru v dávce 60 mg dvakrát denně nebo placebo. Všem nemocným byla podávána nízká dávka kyseliny acetylsalicylové. Při podávání ticagreloru došlo oproti podávání placebo ke konzistentnímu snížení výskytu všech složek primárního výsledného ukazatele, přičemž rozdíl dosáhl statistické významnosti pro IM u obou dávek ticagreloru a pro cévní mozkovou příhodu u jeho nižší dávky. Byla též zaznamenána tendence ke snížení mortality z KV příčin. Z hlediska celkové úmrtnosti byly

výsledky neutrální. Primární výsledný ukazatel bezpečnosti, výskyt závažného krvácení dle kritérií TIMI, byl častěji zaznamenán při podávání ticagreloru (2,6 % pro 90 mg a 2,3 % pro 60 mg) než při podávání placeba (1,06 %) ($p < 0,001$ pro každou z dávek oproti placebu). NNT pro přínos z hlediska primárního výsledného ukazatele činil 250 u 90mg dávky a 238 u 60mg dávky; tomu u obou dávek ticagreloru odpovídaly NNT pro krvácení 244 a 322.

Post-hoc analýza výsledků studie Thrombin Receptor Antagonist for Clinical Event Reduction in Acute Coronary Syndrome (TRACER) naznačila, že pozornost zasluhují jak výsledné ukazatele účinnosti, tak bezpečnosti, neboť oba ukazatele pravděpodobně srovnatelně ovlivňují mortalitu. Úzký poměr mezi rizikem a přínosem varuje před obecným dlouhodobým podáváním ticagreloru v rámci sekundární prevence po IM, a vyzývá k individualizaci rozhodování o léčbě na základě posouzení rizika ischemie a krvácení.

Pacienti s ischemickou chorobou dolních končetin (ICHDK), u nichž je známo zatížení větším ischemickým rizikem, měli větší přínos z prodloužené léčby ticagrelorem.

DAPT s tienopyridiny (clopidogrel či prasugrel) v rámci sekundární prevence po IM: Ve studii DAPT mělo 3 567 pacientů vstupně IM. Aktivním komparátorem byl u třetiny pacientů s IM prasugrel, u dvou třetin pak clopidogrel. Pokud šlo o nemocné s IM, prodloužená DAPT oproti podávání samotné kyseliny acetylsalicylové (ASA) významně snižovala riziko rozvoje trombózy stentu (0,5 % oproti 1,9 %; $p < 0,001$). Díky prodloužené DAPT došlo též k významnému snížení výskytu MACCE (3,9 % oproti 6,8 %; $p < 0,001$). To zahrnovalo významný pokles počtu opakovaného IM. Výskyt středně závažného nebo závažného krvácení podle kritérií GUSTO byl při prodloužené DAPT významně vyšší (1,9 % oproti 0,8 %; $p = 0,005$). Celková mortalita byla ve skupině s prodlouženou DAPT srovnatelná s tou ve skupině s placebem.

Nedávno byla publikována metaanalýza účinků prodloužené DAPT u pacientů s anamnézou IM. Prodloužená DAPT v porovnání se samotnou ASA snižovala riziko výskytu MACCE. Tohoto přínosu však bylo dosahováno za cenu významně zvýšeného rizika závažného krvácení. Ačkoli pokles mortality z kardiovaskulárních příčin spojený s prodlouženou DAPT byl významný, snížení absolutního rizika bylo malé (0,3 %). Nebyl zaznamenán rozdíl v celkové úmrtnosti. Studie PEGASUS přitom z více než 60 % přispěla k souhrnným odhadům výsledných ukazatelů a představovala jedinou studii, jež byla do metaanalýzy zahrnuta vcelku. Ticagrelor v dávce 60 mg dvakrát denně je lékem volby při prodloužení DAPT na dobu delší než 12 měsíců u stabilizovaných pacientů po IM s nízkým rizikem krvácení. Clopidogrel (nebo prasugrel, v tomto kontextu nejméně prozkoumané léčivo) je alternativou, jestliže léčba ticagrelorem není tolerována či není schůdná.

Zkrácení DAPT u pacientů s vysokým rizikem krvácení: Rizika spojená se zkrácením DAPT na dobu kratší než jeden rok byla hodnocena v metaanalýze, která zpracovávala individuální data pacientů. Riziko rozvoje ischemie při zkrácení DAPT na šest měsíců po PCI pro AKS je nízké.

Délka trvání duální protidestičkové léčby u pacientů s akutním koronárním syndromem léčených perkutánní koronární intervencí

Doporučení	Třída ^a	Úroveň ^b
U pacientů s AKS podstupujících implantaci koronárního stentu je doporučována DAPT kombinací inhibitoru P2Y ₁₂ a kyseliny acetylsalicylové po dobu 12 měsíců, nejsou-li přítomny kontraindikace jako zvýšené riziko krvácení (např. PRECISE-DAPT ≥ 25).	I	A
U pacientů s AKS a implantací stentu vykazujících vysoké riziko krvácení (např. PRECISE-DAPT ≥ 25) je vhodné zvážit vysazení inhibitoru P2Y ₁₂ po šesti měsících.	IIa	B
U pacientů s AKS léčených vstřebatelnými stenty by měla být zvážena DAPT trvající nejméně 12 měsíců.	IIa	C
U pacientů s AKS, kteří tolerovali DAPT bez krvácivých komplikací, lze zvážit pokračování v DAPT po dobu delší než 12 měsíců.	IIb	A
U pacientů s IM a vysokým ischemickým rizikem, ^c kteří tolerovali DAPT bez krvácivých komplikací, lze upřednostnit ticagrelor v dávce 60 mg 2x denně přidaný na dobu delší než 12 měsíců ke kyselině acetylsalicylové před clopidogrelem či prasugrelem.	IIb	B

AKS – akutní koronární syndrom; DAPT – duální protidestičková léčba; IM – infarkt myokardu; PRECISE-DAPT – Predicting bleeding Complications In patients undergoing Stent implantation and subsequent Dual Anti Platelet Therapy.

^a Třída doporučení

^b Úroveň znalosti

^c Definováno věkem ≥ 50 let a nejméně jedním z následujících dodatečných vysoce rizikových faktorů: věk 65 let či vyšší, diabetes mellitus vyžadující farmakoterapii, druhý předchozí spontánní infarkt myokardu, postižení více koronárních tepen, případně chronická dysfunkce ledvin, definovaná odhadovanou clearance kreatininu < 60 ml/min.

Tato doporučení se vztahují na stenty podporované výsledky rozsáhlých randomizovaných studií s hodnocením výsledných klinických ukazatelů, které obdržely hodnocení CE mark (Byrne a spol.).

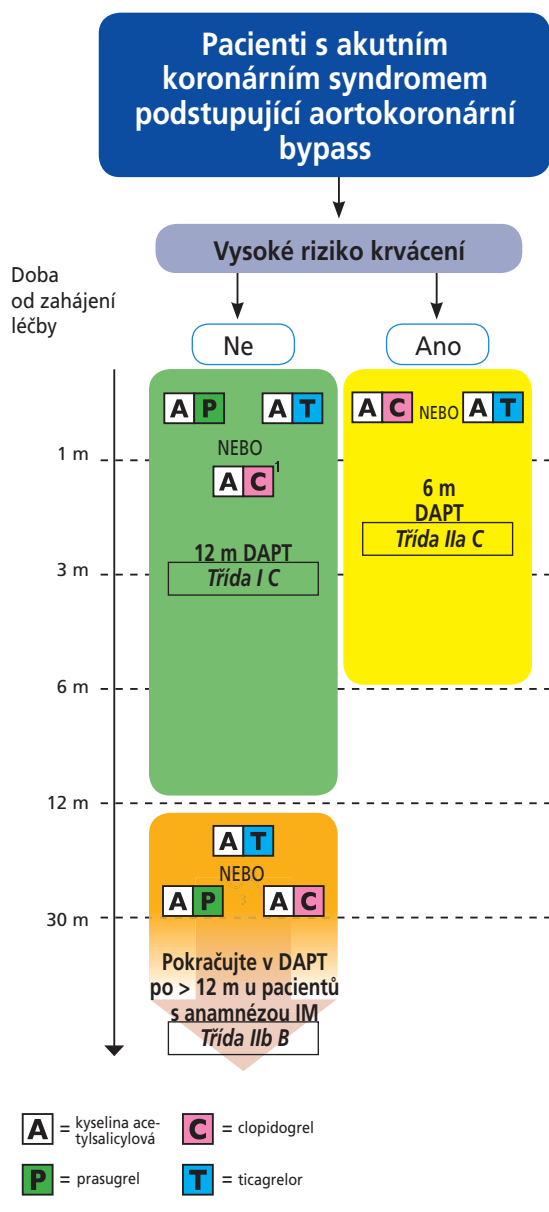
Nebyl zaznamenán žádný signál ve vztahu k úmrtí z kardiovaskulárních příčin či úmrtí ze všech příčin. Riziko IM a definitivní/pravděpodobné trombózy stentu podstatně stoupalo jen při zkrácení DAPT na tři měsíce.

Aktuálně dostupné důkazy naznačují zvážení vysazení inhibitoru P2Y₁₂ po šesti měsících, jestliže je riziko krvácení vysoké.

5 Duální protidestičková léčba a kardiochirurgické operace

5.1 Duální protidestičková léčba u pacientů podstupujících aortokoronární bypass (CABG) pro stabilní ischemickou chorobu srdeční

Duální protidestičková léčba u pacientů se stabilní ICHS nemá vliv na mortalitu a nesnižuje výskyt tromboembolic-



Obr. 5 – Algoritmus pro DAPT u pacientů s akutním koronárním syndromem podstupujících aortokoronární bypass. Vysoké riziko krvácení znamená zvýšené riziko spontánního krvácení během DAPT (např. skóre PRECISE-DAPT ≥ 25). Barevné kódování odpovídá třídám doporučení podle ESC (zelená = třída I; žlutá = třída IIa; oranžová = třída IIb). Léčebné postupy uvedené na stejném řádku jsou řazeny abecedně, aniž by nějaké doporučení bylo upřednostněno (není-li jasně uvedeno jinak).

¹: Pokud u pacienta není indikován prasugrel či ticagrelor.

kých komplikací při chirurgické revaskularizaci myokardu (CABG). DAPT u pacientů se stabilní ICHS vede k snížení rizika uzávěru žilního (ne však tepenného) štěpu.

5.2 Duální protideštičková léčba u pacientů podstupujících CABG pro akutní koronární syndrom

U všech pacientů s akutním koronárním syndromem snižuje DAPT riziko ischemických příhod ve srovnání s mo-

noterapií ASA. Pro pacienty léčené CABG při AKS neexistuje specifická studie, proto údaje o účinnosti DAPT pocházejí z analýzy podskupin. Ve studii CURE odpovídaly výsledky podskupiny s CABG celkovým výsledkům dané studie. V podstudiích zaměřených na CABG v rámci studií TRITON-TIMI 38 a PLATO prasugrel a ticagrelor snižovaly mortalitu ve srovnání s clopidogrelem; riziko vážného krvácení bylo zvýšené při léčbě prasugrelem a srovnatelné při podávání ticagreloru (obr. 5).

Podávání DAPT až do operace vede ke zvýšenému riziku perioperačního krvácení, transfuzí a revizí pro krvácení. Inhibitor receptorů P2Y₁₂ má být proto před elektivní operací vždy vysazen nebo má být operace odložena na dobu po ukončení DAPT. V urgentních situacích (AKS) musí být riziko ischemických příhod (trombóza stentu, infarkt myokardu) během čekání na odeznění účinku inhibitoru receptorů P2Y₁₂ porovnáno s rizikem perioperačních krvácivých komplikací. U vysoce rizikových pacientů lze zvážit překlenovací terapii cangrelorem či blokátorem glykoproteinu IIb/IIIa.

Inhibitory receptorů P2Y₁₂: Bezpečný interval pro vysazení je u různých inhibitorů receptorů P2Y₁₂ odlišný. Vysazení clopidogrelu pět dnů a více před CABG nevedlo k nárůstu rizika krvácivých komplikací (studie CURE). V případě prasugrelu je doporučován delší časový interval (sedm dnů) kvůli delšímu odeznívání účinku. Bezpečná doba pro vysazení ticagreloru je podle několika observačních studií tři dny a více.

DAPT je doporučována u všech pacientů s AKS bez ohledu na revaskularizační strategii, tedy i u všech nemocných léčených CABG. Znovuzahájení DAPT po CABG má být provedeno během 24–96 hodin po operaci, pokud je to považováno za bezpečné. Časné zahájení DAPT po operaci je významné zvláště pro nemocné s nedávno implantovaným stentem. Pokud je potřebná antikoagulační léčba v pooperačním období, DAPT se nepodává.

Kyselina acetylsalicylová: Podávání ASA až do kardiologické operace je spojeno se středně zvýšeným rizikem krvácivých komplikací a s významným poklesem rizika perioperačního infarktu myokardu. Perioperační krvácení způsobené ASA je odstranitelné podáním desičkových koncentrátů. Uvedené skutečnosti podporují možnost perioperačního podávání ASA.

Testování funkce trombocytů: S ohledem na existenci interindividuálních rozdílů v odpovědi na protideštičkovou léčbu může stanovení stupně inhibice destiček lépe určit vhodnou dobu k CABG. Předoperační stanovení agregace destiček indukované adenosindifosfátem (ADP) dobře předpovídalo krvácivé komplikace u nemocných léčených clopidogrelem a ticagrelorem. Testování destičkových funkcí u pacientů léčených clopidogrelem zkrátilo na polovinu čekání na CABG ve srovnání s obvyklým postupem předoperačního vysazení léčby. Pro přesné určení klinického významu testování funkce trombocytů před CABG zatím scházejí randomizované studie.

5.3 Duální protideštičková léčba jako prevence uzávěru štěpu

DAPT snižuje riziko uzávěru žilního štěpu u nemocných se stabilní ICHS, ale neovlivňuje riziko uzávěru tepenného štěpu. DAPT má v prevenci uzávěru štěpu pravděpodob-

ně větší přínos pro nemocné operované bez mimotělního oběhu. S ohledem na nízké riziko trombotických příhod se však nepovažuje doporučení k DAPT za zdůvodněné u stabilních nemocných po CABG.

5.4. Nevyřešené otázky

Za dosud nerozhodnutou je považována indikace podávání DAPT po CABG u nemocných se stabilní ICHS. Není dosud jisté, kdy přesně zahájit DAPT po operaci a jak dlouho tuto léčbu podávat. Očekává se přesnější určení doby vysazení léčby inhibitory receptorů P2Y₁₂ před operací a určení místa testování destičkových funkcí v tomto procesu. Nedostatečné jsou dosud znalosti o správné léčbě perioperačních krvácivých komplikací způsobených DAPT. Není známý správný postup při nedostatečné léčebné odpovědi na podávání ASA po CABG.

CURE prokázala přínos devět měsíců trvající DAPT (ASA a clopidogrel) ve srovnání s měsíc trvající DAPT, a to nezávisle na léčebné strategii. Pacienti podstupující pouze farmakoterapii ve studii PLATO měli přínos z léčby ticagrelor v porovnání s clopidogrelem; ticagrelor (ve srovnání s clopidogrelem) snižoval u těchto nemocných i celkovou mortalitu. Ve studii PEGASUS bylo 4 271 pacientů bez anamnézy implantace koronárního stentu. Přínos a rizika léčby ticagrelor (v porovnání s placebem) v kombinaci s ASA byly konzistentní s přínosem a rizikem této léčby u nemocnými s anamnézou implantovaného stentu.

Z řady zdrojů vyplývá, že pacienti s AKS podstupující pouze farmakoterapii dostávají DAPT méně často než pacienti po PCI. Aktuálně dostupná data, zejména pro ticagrelor, tuto praxi nepodporují; kliničtí lékaři by se v dnešní éře DES novějších generací měli oprostít od zavádění a/nebo rozhodování o délce DAPT na zákla-

Duální protideštičková léčba u pacientů léčených kardiokirurgickou operací pro stabilní či nestabilní ICHS		
Doporučení	Třída ^a	Úroveň ^b
Doporučuje se, aby tým kardiologů a kardiokirurgů (kardiotým) posuzoval individuální rizika krvácení a rozvoje ischemie s tím, že na základě této rozvahy vždy načasuje CABG a naplánuje antitrombotickou léčbu.	I	C
U pacientů léčených kyselinou acetylsalicylovou, kteří musejí podstoupit elektivní kardiokirurgický zákrok, se doporučuje pokračovat v každodenním užívání nízkých dávek kyseliny acetylsalicylové po celé perioperační období.	I	C
U pacientů léčených DAPT po implantaci koronárního stentu, kteří se následně podrobí kardiokirurgické operaci, je doporučován návrat k užívání inhibitoru P2Y ₁₂ co nejdříve po operaci, jakmile je tento krok bezpečný, aby DAPT mohla pokračovat po celou doporučenou dobu.	I	C
U pacientů léčených DAPT pro AKS (STEMI, non-STEMI) se doporučuje včasný návrat k DAPT po provedení CABG, jakmile je to považováno za bezpečné a pokud nevyžadují OAC. DAPT má být podávána po dobu 12 měsíců.	I	C
U pacientů léčených inhibitory P2Y ₁₂ , kteří musejí podstoupit elektivní kardiokirurgický zákrok, se doporučuje zvážit odklad operace o nejméně tři dny po vysazení ticagreloru, nejméně pět dnů po vysazení prasugrelu a nejméně sedm dnů po vysazení prasugrelu.	IIa	B
U pacientů s CABG a předchozím IM, kteří jsou vysoce ohroženi závažným krvácením (např. PRECISE-DAPT ≥ 25), by mělo být zváženo vysazení inhibitoru P2Y ₁₂ po šesti měsících.	IIa	C
U pacientů recentně léčených inhibitory P2Y ₁₂ lze zvážit plánování kardiokirurgických zákroků na základě testování funkce trombocytů.	IIb	B
U pacientů s vysokým rizikem ischemie, předchozím IM a CABG, kteří tolerovali DAPT bez krvácivých komplikací, lze zvážit prodloužení DAPT na dobu delší než 12 měsíců (a to až 36 měsíců).	IIb	C

AKS – akutní koronární syndrom; CABG – aortokoronární bypass; DAPT – duální protideštičková léčba; IM – infarkt myokardu; non-STE AKS – akutní koronární syndrom bez elevací úseku ST; OAC – perorální antikoagulační léčba; PRECISE-DAPT – PREDicting bleeding Complications in patients undergoing Stent implantation and subSequent Dual Anti Platelet Therapy; STEMI – infarkt myokardu s elevací úseku ST.

^a Třída doporučení

^b Úroveň znalostí

6 Duální protideštičková léčba u pacientů s akutním koronárním syndromem léčených konzervativním způsobem

Důkazy ve prospěch využití DAPT u pouze farmakoterapií léčených pacientů s AKS pocházejí pro clopidogrel ze studií CHARISMA a CURE, pro prasugrel ze studie TRILOGY a pro ticagrelor ze studií PLATO a PEGASUS. Nejsou k dispozici data, která by podporovala podávání prasugrelu pacientům s AKS léčeným pouze farmakoterapií. Studie

dě údajů o předchozí implantaci koronárního stentu (obr. 6).

Důkazy podporující DAPT u pacientů s infarktem myokardu s elevací úseku ST (STEMI) léčených konzervativně nebo trombolýzou se vztahují pouze k léčbě trvající měsíc. V závislosti na riziku krvácení je však vzhledem k evidenci o prospěšnosti DAPT bez ohledu na to, zda pacienti podstoupí revaskularizaci, vhodné prodloužit DAPT za tuto časovou hranici, uvažujeme-li, že většina zmíněných pacientů bude následně podrobena invazivní léčbě.

Délka trvání duální protidestičkové léčby u pacientů s akutním koronárním syndromem léčených konzervativním postupem		
Doporučení	Třída ^a	Úroveň ^b
U pacientů s AKS léčených pouze farmakoterapií zahrnující i DAPT se doporučuje pokračovat v podávání inhibitoru P2Y ₁₂ (ticagreloru nebo clopidogrelu) po dobu 12 měsíců.	I	A
Ticagrelor je doporučován spíše než clopidogrel s výjimkou případů, kdy riziko krvácení převládá nad potenciálním přínosem ve smyslu prevence ischemie.	I	B
U pacientů s AKS léčených pouze farmakoterapií, kteří mají vysoké riziko krvácení (např. PRECISE-DAPT ≥ 25), je namísto zvážet DAPT alespoň po dobu jednoho měsíce.	IIa	C
U pacientů s anamnézou IM a vysokým rizikem rozvoje ischemie, ^c kteří podstupují jen farmakoterapii a tolerovali DAPT bez krvácivých komplikací, lze zvážet DAPT ve formě kombinace 60 mg ticagreloru 2x denně a kyseliny acetylsalicylové po dobu od 12 do 36 měsíců.	IIb	B
U pacientů s anamnézou IM neléčených implantací koronárního stentu, kteří tolerovali DAPT bez krvácivých komplikací a které nebylo možno léčit ticagrelorem, lze zvážet pokračování v terapii kombinací clopidogrelu a kyseliny acetylsalicylové po dobu delší než 12 měsíců.	IIb	C
Prasugrel není doporučován pro pacienty s AKS léčené konzervativním postupem.	III	B

AKS – akutní koronární syndrom; CrCl – clearance kreatininu; DAPT – duální protidestičková léčba; IM – infarkt myokardu; PRECISE-DAPT – PREdicting bleeding Complications In patients undergoing Stent implantation and subsequent Dual Anti Platelet Therapy.

^a Třída doporučení

^b Úroveň znalostí

^c Definováno věkem ≥ 50 let a nejméně jedním z následujících dodatečných vysoce rizikových rysů: věk 65 let či vyšší, diabetes mellitus vyžadující farmakoterapii, druhý předchozí spontánní infarkt myokardu, postižení více koronárních tepen, případně chronická dysfunkce ledvin, definovaná odhadovanou clearance kreatininu < 60 ml/min.

7 Duální protidestičková léčba u pacientů s indikací perorální antikoagulační léčby (OAC)

7.1 Stratifikace rizika a strategie ke zlepšení výsledku perkutánní koronární intervence (PCI)

V porovnání se samotnou perorální antikoagulační terapií vede přidání DAPT k OAC k nejméně dvoj- až trojnásobnému zvýšení výskytu krvácivých komplikací. Potřeba OAC má být znovu zvážena a pokračování v léčbě je oprávněné v následujících klinických situacích: fibrilace síní při skóre CHA₂DS₂-VASc ≥ 1 u mužů, ≥ 2 u žen; nedávná (do šesti měsíců) implantace mechanické srdeční chlopně či opakovaná hluboká žilní trombóza nebo plicní embolie. Je

vhodné použít postupy snižující riziko krvácení při koronární angioplastice (tabulka 4). Doba podávání trojitě léčby by měla být co nejkratší (připouští se vysazení ASA ihned po PCI) při respektování poměru rizika ischemie a krvácení.

Skórovací systém HAS-BLED umožňuje určení reverzibilních rizikových faktorů, jejichž modifikací je možné pravděpodobnost krvácení snížit. Vysoké riziko krvácení (skóre HAS-BLED ≥ 3) samo o sobě není důvodem k vysazení OAC. Nový skórovací systém pro hodnocení rizika krvácení ABC (Age, Biomarkers [GDF-15, cTnT-hs, and haemoglobin], and Clinical history [previous bleeding]) byl ověřován u široké populace pacientů s fibrilací síní (léčených warfarinem nebo novými perorálními antikoagulancii [NOAC]) a prokázal lepší předpovědní schopnost než systém HAS-BLED. Skórovací systémy pro určení rizika krvácení však dosud nebyly testovány prospektivně v randomizovaných studiích a jejich přínos pro zlepšení péče o pacienty léčené OAC je nejistý.

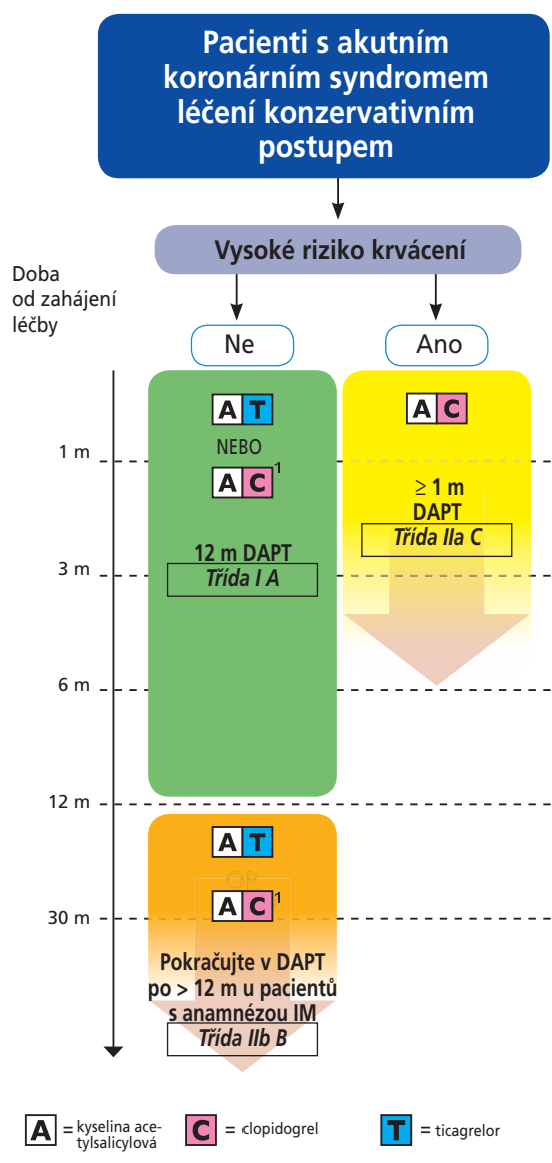
Pro použití prasugrelu a ticagreloru v trojitě léčbě neexistuje dostatek údajů a jejich podávání se nedoporučuje.

Tabulka 4 – Strategie směřující k omezení rizika krvácivých komplikací u pacientů léčených perorálními antikoagulancii

- Zhodnoťte riziko ischemie a krvácení za pomoci validovaných prediktorů rizika (např. CHA₂DS₂-VASc, ABC, HAS-BLED) se zřetelem k modifikovatelným rizikovým faktorům.
- Trojitou léčbu podávejte po dobu co nejkratší; místo terapie trojkombinací by měla být po PCI zvážena duální léčba (perorálním antikoagulanciem a clopidogrelem).
- Zvažte podávání NOAC místo VKA.
- Zvažte cílové INR blíže dolní hranici doporučeného cílového rozmezí a maximalizujte dobu strávenou v terapeutickém rozmezí (tj. > 65–70 %), jestliže podáváte VKA.
- Zvažte režim s nižšími dávkami NOAC testovaný ve schvalovacích studiích a uplatněte jiné režimy podávání NOAC zohledňující u jednotlivých léčiv specifická kritéria pro jejich akumulaci.^a
- Z inhibitorů P2Y₁₂ je v kombinaci s OAC lékem volby clopidogrel.
- Podávejte nízkou dávku kyseliny acetylsalicylové (≤ 100 mg denně).
- Vždy podávejte PPI.

ABC – Age, Biomarkers, Clinical history; HAS-BLED – hypertenze, abnormalní renální/jaterní funkce, CMP, anamnéza krvácení nebo predispozice, labilní INR, starší pacient (věk ≥ 65 let), současné léky/alkohol; CHA₂DS₂-VASc = srdeční selhání, hypertenze, věk ≥ 75 let (2 body), diabetes, CMP (2 body), cévní onemocnění, věk 65–74, ženské pohlaví; INR – mezinárodní normalizovaný poměr; NOAC – nová perorální antikoagulační; PCI – perkutánní koronární intervence; PPI – inhibitory protonové pumpy (proton pump inhibitors); VKA – antagonisté vitamínu K.

^a Apixaban 5 mg dvakrát denně nebo apixaban 2,5 mg dvakrát denně při splnění nejméně dvou následujících podmínek: věk ≥ 80 let, tělesná hmotnost ≤ 60 kg nebo sérová koncentrace kreatininu ≥ 1,5 mg/dl (133 μmol/l); dabigatran 110 mg dvakrát denně; edoxaban 60 mg jednou denně nebo edoxaban 30 mg jednou denně při splnění nejméně jedné následující podmínky: clearance kreatininu 30–50 ml/min, tělesná hmotnost ≤ 60 kg, souběžné užívání verapamilu nebo chinidinu nebo dronedaronu; rivaroxaban 20 mg jednou denně nebo rivaroxaban 15 mg jednou denně při CrCl 30–49 ml/min.



Obr. 6 – Algoritmus pro DAPT u pacientů s akutním koronárním syndromem léčených konzervativním postupem. Vysoké riziko krvácení znamená zvýšené riziko spontánního krvácení během DAPT (např. skóre PRECISE-DAPT ≥ 25). Barevné kódování odpovídá třídám doporučení podle ESC (zelená = třída I; žlutá = třída IIa; oranžová = třída IIb). Léčebné postupy uvedené na stejném řádku jsou řazeny abecedně, aniž by nějaké doporučení bylo upřednostněno (není-li jasně uvedeno jinak).

¹: Pokud u pacienta není indikován prasugrel či ticagrelor.

je. Doporučuje se ochrana žaludeční sliznice podáváním inhibitorů protonové pumpy (PPI). Intenzita OAC má být pečlivě monitorována a cílové hodnoty mezinárodního normalizovaného poměru (INR) se mají nacházet v dolní polovině doporučovaného rozmezí. Při léčbě NOAC bychom měli volit nejnižší testovanou dávku, jež je účinná z hlediska prevence cévní mozkové příhody, a měli bychom pečlivě sledovat kritéria pro akumulaci příslušného NOAC v organismu.

U pacientů léčených konzervativně nebo chirurgicky (CABG) není trojitá léčba indikována.

Tabulka 5 – Rizikové faktory dalších ischemických příhod po implantaci stentu

• Předchozí trombóza stentu při adekvátní antiagregační léčbě
• Stenting poslední zbývajících průchodných koronárních tepen
• Difúzní poškození více tepen, zejména u diabetiků
• Chronické onemocnění ledvin (tj. clearance kreatininu < 60 ml/min)
• Implantace nejméně tří stentů
• Ošetření nejméně tří lézí
• Bifurkace s implantací dvou stentů
• Celková délka stentu > 60 mm
• PCI chronického uzávěru (CTO)

Tabulka 6 – Nepříznivý profil pacienta pro kombinaci perorální antikoagulační a antiagregační léčby

• Krátká očekávaná doba dožití
• Aktivní malignita
• Nízká očekávaná adherence
• Zhoršení kognitivních schopností
• Konečné stadium selhání ledvin
• Pokročilý věk
• Předchozí závažné krvácení / předchozí krvácivá mozková příhoda
• Chronický abúzus alkoholu
• Anémie
• Klinicky významné krvácení při duální protidestičkové léčbě

7.2 Délka trvání trojité léčby

Duální léčba clopidogrelem a OAC vedla ve studii WOEST ke snížení výskytu všech krvácení a ke snížení celkové mortality, výskyt závažných krvácení a ischemických příhod byl srovnatelný při duální i trojitě léčbě. Ve studii PIONEER AF vedla léčba rivaroxabanem (15 mg; 2x 2,5 mg) a clopidogrelem k nižšímu výskytu všech krvácení než trojitá léčba. Výskyt závažných krvácení a ischemických příhod byl srovnatelný. Obě studie však nebyly dostatečně statisticky průkazné pro hodnocení rizika ischemických příhod. Duální OAC s clopidogrelem tak zůstává lákavou alternativou pro pacienty s vysokým rizikem krvácení, ale není jistá její účinnost zvláště u pacientů s vysokým rizikem cévní mozkové nebo koronární příhody.

Trvání trojité léčby by mělo být co nejkratší při zohlednění rizika krvácení i rizika rozvoje ischemie (obr. 7; tabulky 5 a 6).

Délka trvání duální protidestičkové léčby u pacientů s indikací perorální antikoagulace

Doporučení	Třída ^a	Úroveň ^b
Implantace koronárního stentu má být zajištěna periprocedurálním podáním kyseliny acetylsalicylové a clopidogrelu.	I	C

Pokračování na další straně

Délka trvání duální protidestičkové léčby u pacientů s indikací perorální antikoagulace (Dokončení)		
U pacientů podstupujících implantaci koronárního stentu by měla být zvážena trojitá protidestičková léčba kombinací kyseliny acetylsalicylové, clopidogrelu a OAC po dobu jednoho měsíce, a to nezávisle na typu použitého stentu.	Ila	B
Trojitá protidestičková léčba kombinací kyseliny acetylsalicylové, clopidogrelu a OAC po dobu delší než jeden měsíc a nepřesahující šest měsíců by měla být zvážena u pacientů s vysokým rizikem rozvoje ischemie v důsledku AKS nebo jiných anatomických/procedurálních charakteristik, které převáží nad rizikem krvácení.	Ila	B
Duální léčba kombinací clopidogrelu v dávce 75 mg/den a OAC by měla být zvážena jako alternativa jeden měsíc trvající trojitě protidestičkové léčby u pacientů, u kterých riziko krvácení převáží nad rizikem rozvoje ischemie.	Ila	A
U pacientů užívajících OAC by po 12 měsících mělo být zváženo přerušení protidestičkové léčby.	Ila	B
U pacientů s indikací VKA v kombinaci s kyselinou acetylsalicylovou a/nebo clopidogrelem by intenzita dávky VKA měla být pečlivě regulována; cílová hodnota INR by se měla pohybovat v dolní polovině doporučeného rozmezí a doba v terapeutickém rozmezí by měla činit 65–70 %.	Ila	B
Je-li NOAC podáváno v kombinaci s kyselinou acetylsalicylovou a/nebo clopidogrelem, měla by být zvážena jeho nejnižší dávka schválená z hlediska účinné prevence cévní mozkové příhody ve studiích zaměřených na FS. ^c	Ila	C
Je-li rivaroxaban podáván v kombinaci s kyselinou acetylsalicylovou a/nebo clopidogrelem, měl by být podáván v dávce 15 mg jednou denně namísto dávky 20 mg jednou denně.	Ilb	B
Podávání ticagreloru nebo prasugrelu v rámci trojitě protidestičkové léčby zahrnující také kyselinu acetylsalicylovou a OAC není doporučováno.	III	C

AKS – akutní koronární syndrom; CrCl – clearance kreatininu; FS – fibrilace síní; INR – mezinárodní normalizovaný poměr; NOAC – nová perorální antikoagulancia; OAC – perorální antikoagulační léčba; VKA – antagonisty vitamínu K.

^a Třída doporučení

^b Úroveň znalosti

^c Apixaban v dávce 5 mg 2x denně nebo 2,5 mg 2x denně při splnění nejméně dvou z následujících podmínek: věk ≥ 80 let, tělesná hmotnost ≤ 60 kg nebo sérová koncentrace kreatininu $\geq 1,5$ mg/dl (133 μ mol/l); dabigatran v dávce 110 mg 2x denně; edoxaban v dávce 60 mg jednou denně nebo edoxaban v dávce 30 mg jednou denně při splnění libovolné z následujících podmínek: CrCl v hodnotě 30–50 ml/min, tělesná hmotnost ≤ 60 kg, souběžné užívání verapamilu, chinidinu nebo dronedarону; rivaroxaban v dávce 20 mg jednou denně nebo 15 mg jednou denně při CrCl 30–49 ml/min.

7.3 Vysazení všech protidestičkových léčiv

U stabilizovaných pacientů je doporučeno vysadit za jeden rok po implantaci stentu všechny protidestičkové léky a pokračovat v podávání samotné OAC. Duální léčba po dobu delší než jeden rok může být zvážena u pacientů s velmi vysokým rizikem koronárních příhod (tabulka 5) nebo u pacientů s mechanickou chlopenní protézou a aterosklerotickým postižením.

7.4 Typy antikoagulancií

Je pravděpodobné, že přínos NOAC v porovnání s antagonisty vitamínu K je u pacientů s ICHS a fibrilací síní zachován. Neexistují žádné silné důkazy, které by podporovaly upřednostnění jednoho NOAC před druhým. Nižší dávky NOAC mohou v kombinaci s DAPT snižovat riziko krvácení, avšak s výjimkou dabigatranu (2x 110 mg denně) nemají ostatní NOAC důkaz o účinnosti této nižší dávky pro prevenci cévní mozkové příhody při normální funkci ledvin.

7.5 Typ stentu

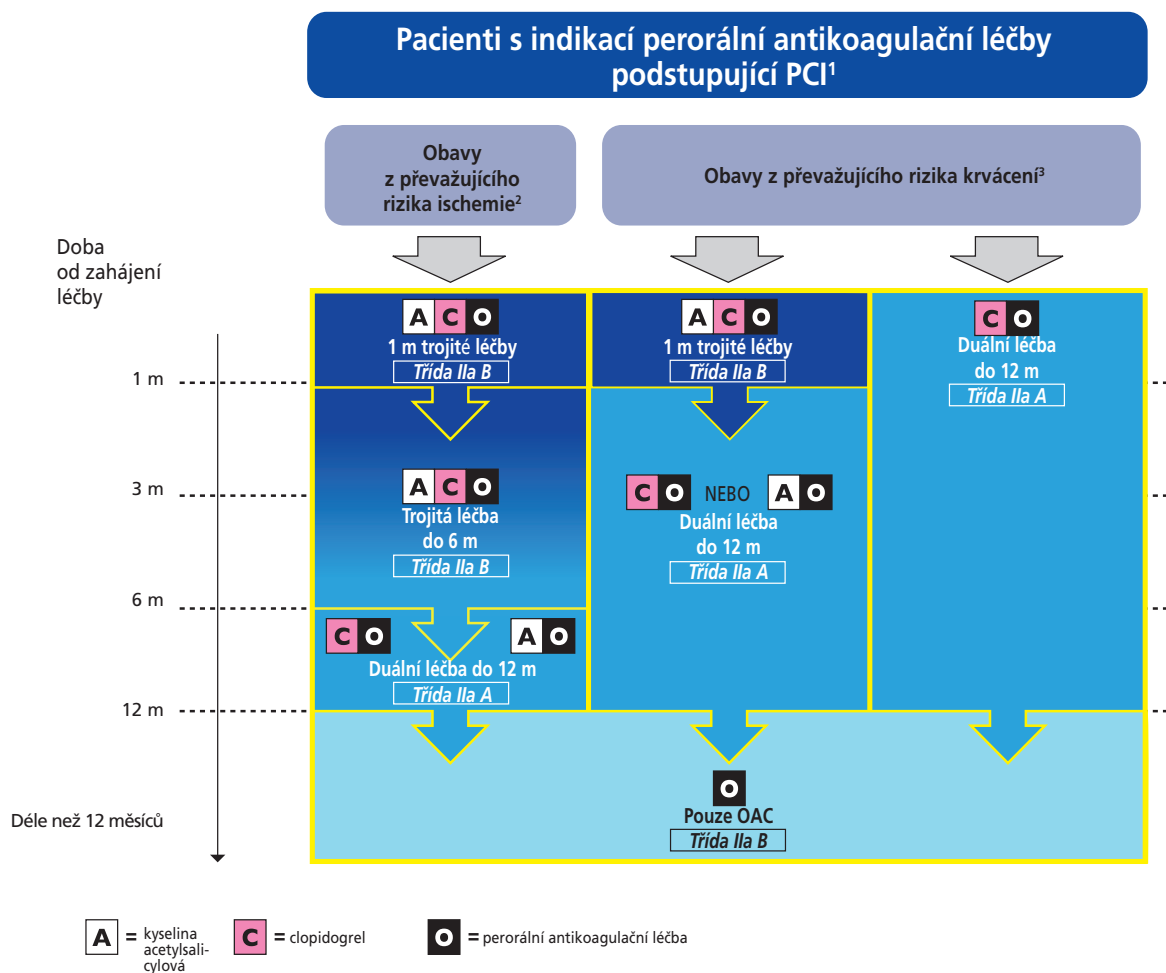
Lékové stenty druhé generace jsou optimální volbou pro nemocné s vysokým rizikem krvácení.

8 Elektivní nekardiální operace u pacientů užívajících duální protidestičkovou léčbu

Odhaduje se, že 5–25 % pacientů s koronárními sten-ty může do pěti let od implantace stentu vyžadovat jinou než kardiochirurgickou operaci. Péče o pacienty užívající DAPT s indikací k operacím zahrnuje rozvahu ohledně následujících bodů: (1) rizika trombózy stentu (zejména je-li třeba DAPT přerušit); (2) následků odkladu chirurgického zákroku; (3) zvýšeného perioperačního rizika krvácení a možných následků krvácení, pokud v DAPT pokračujeme. Složitost těchto úvah vyžaduje, aby se k riziku krvácení a trombózy u daného pacienta vyjádřil multidisciplinární tým, zahrnující kardiology (včetně intervenčních), anesteziology, hematology a chirurgy — jediné takový tým může stanovit nejlepší léčebnou strategii. Chirurgické zákroky můžeme rozčlenit do skupin s nízkým, středním a vysokým rizikem.

U chirurgických zákroků s nízkým rizikem krvácení je třeba vynaložit veškeré úsilí směřující k pokračování v DAPT po celé perioperační období. Pokud jde o chirurgické zákroky se středním rizikem krvácení, pacienti by měli dále užívat ASA a inhibitor receptorů P2Y₁₂ by měl být vysazen, kdykoli je to možné. U pacientů užívajících DAPT podstupujících jiné než kardiochirurgické zákroky s vysokým rizikem krvácení je nutno věnovat cílenou pozornost včasnému vysazení inhibitoru receptorů P2Y₁₂ při současné minimalizaci období bez terapie před vlastním chirurgickým zákrokem.

Doporučuje se odložit elektivní nekardiální operace až do doby po ukončení DAPT. Kyselina acetylsalicylová ve většině klinických situací poskytuje přínos, který převáží nad rizikem krvácení, a neměla by být vysazována.



Obr. 7 – Algoritmus pro DAPT u pacientů s indikací perorální antikoagulační léčby podstupujících perkutánní koronární intervenci (PCI). Barevné kódování odpovídá počtu souběžně podávaných antitrombotik. Trojitá terapie znamená DAPT v kombinaci s perorální protidestičkovou léčbou (OAC). Duální terapie znamená podávání jediného protidestičkového léčiva (kyseliny acetylsalicylové či clopidogrelu) a OAC. ABC – age, biomarkers, clinical history; AKS – akutní koronární syndrom; PCI – perkutánní koronární intervence.

¹: Periprocedurální podávání kyseliny acetylsalicylové a clopidogrelu během PCI je doporučováno nezávisle na léčebné strategii.

²: Vysoké riziko rozvoje ischemie je předpokládáno u akutního klinického obrazu nebo při anatomických/procedurálních rysech, které by mohly zvyšovat riziko infarktu myokardu.

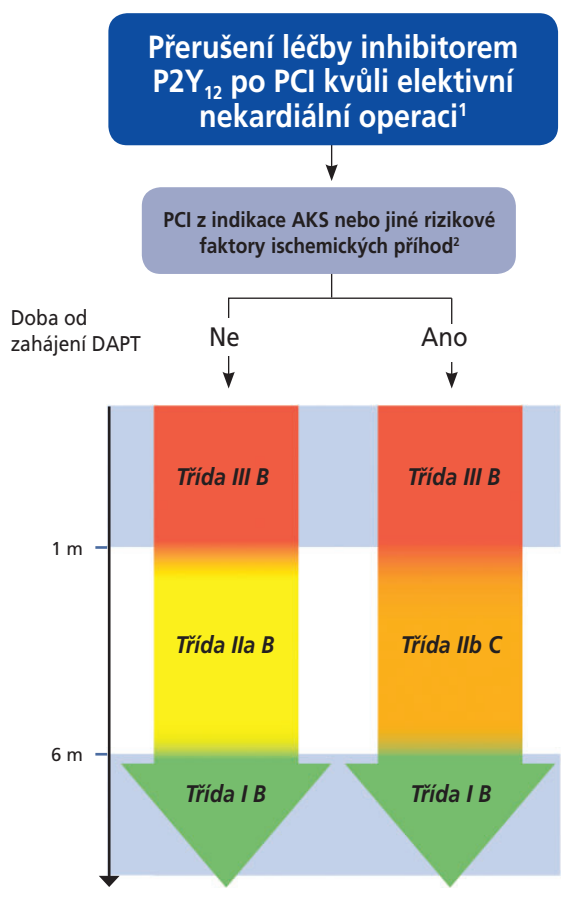
³: Riziko krvácení lze odhadnout na základě skóre HAS-BLED nebo ABC.

Aktuálně používané DES novějších generací jsou spojeny s nižším rizikem trombózy stentu a zdá se, že po jejich aplikaci postačí kratší DAPT. V registru PARIS nebylo vysazení DAPT na základě úsudku ošetřujícího lékaře u pacientů podstupujících operaci v jakémkoli odstupu od PCI spojeno se zvýšeným rizikem závažných kardiovaskulárních příhod (MACE). Je-li to možné, neměla by operace proběhnout dříve než za jeden měsíc po PCI, a to nezávisle na typu implantovaného stentu (BMS nebo DES novější generace), pokud výkon nelze odložit ještě dále; tyto zákroky by však měly probíhat v nemocnicích, kde jsou neustále k dispozici katetrizační laboratoře, aby pacient v případě peroperační trombotické příhody mohl být bezodkladně ošetřen (obr. 8). Je-li pacient zatížen vysokým rizikem rozvoje ischemie kvůli AKS nebo je po komplexní koronární revaskularizaci, jeví se jako rozumné opatření odložení operace až na dobu za šest měsíců po AKS nebo PCI.

U pacientů vyžadujících operaci během několika dnů bylo v minulosti doporučováno vysadit clopidogrel a ticagrelor pět dnů a prasugrel sedm dnů před operací, není-li riziko trombózy vysoké. Přibývá však důkazů – podrobně diskutovaných v kapitole 5 – o tom, že u ticagreloru postačuje vysazení tři dny před operací (obr. 9).

U pacientů s velmi vysokým rizikem trombózy ve stentu můžeme zvážit přemostující terapii intravenózně podávanými, reverzibilními inhibitory glykoproteinů, jako jsou eptifibatid či tirofiban. Cangrelor, reverzibilní intravenózně podávaný inhibitor receptorů P2Y₁₂, představuje lákovou alternativu inhibitorů glykoproteinu IIb/IIIa (viz také kapitolu 5). Souběžná parenterální antikoagulační terapie ve spojení s aplikací cangreloru nebo inhibitorů glykoproteinu IIb/IIIa není z hlediska minimalizace rizika krvácení při čekání na chirurgický zákrok doporučována.

Návrat k léčbě po operaci: Pokud bylo podávání inhibitoru receptorů P2Y₁₂ před operací přerušeno, mělo by být obnoveno co nejdříve (do 48 h) (obr. 9).



Obr. 8 – Načasování elektivní nekadriální operace u pacientů na duální protidestičkové léčbě (DAPT) po perkutánní koronární intervenci (PCI). Barevné kódování odpovídá třídám doporučení podle ESC (zelená = třída I; žlutá = třída IIa; oranžová = třída IIb).

AKS – akutní koronární syndrom.

¹ Při velkém chirurgickém zákroku do šesti měsíců po PCI je doporučována dostupnost katetizační laboratoře s nepřetržitým provozem.

² Rizikové faktory ischemických příhod jsou uvedeny v tabulce 5.

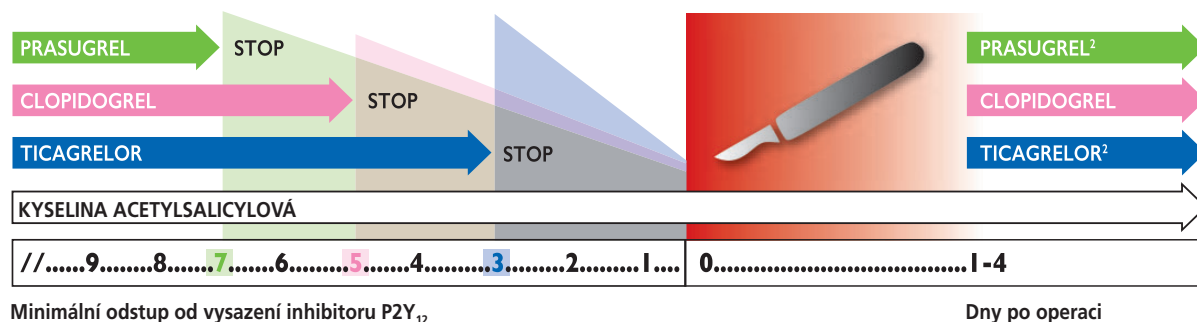
Duální protidestičková léčba u pacientů podstupujících elektivní nekadriální operaci		
Doporučení	Třída ^a	Úroveň ^b
Doporučuje se pokračovat v podávání kyseliny acetylsalicylové perioperačně, pokud to riziko krvácení dovolí, a vrátit se k doporučené antiagregační terapii co nejdříve po operaci.	I	B
Po implantaci koronárního stentu je možno zvážit elektivní operaci vyžadující vysazení inhibitoru P2Y ₁₂ s odstupem jednoho měsíce, a to nezávisle na typu stentu, jestliže lze po celé perioperační období podávat kyselinu acetylsalicylovou.	IIa	B
Vysazení inhibitorů P2Y ₁₂ by mělo být zváženo nejméně tři dny před operací, pokud jde o ticagrelor, nejméně pět dnů před operací v případě clopidogrelu a nejméně sedm dnů před operací v případě prasugrelu.	IIa	B
Účast multidisciplinárního týmu odborníků by měla být zvážena při předoperačním vyšetřování pacientů, u nichž je před elektivní operací indikována DAPT.	IIa	C
U pacientů s nedávným IM nebo s jinými rysy svědčícími pro vysoké riziko rozvoje ischemie ^c vyžadující DAPT je vhodné elektivní operaci odložit až o šest měsíců.	IIb	C
Pokud musí být před operací vysazený oba protidestičkové léky, lze zvážit podávání nitrožilního protidestičkového léku, zvláště pokud je operace prováděna v prvním měsíci po implantaci stentu.	IIb	C
U pacientů s nekadriální operací se nedoporučuje přerušovat DAPT v prvním měsíci léčby.	III	B

DAPT – duální protidestičková léčba; IM – infarkt myokardu.

^a Třída doporučení

^b Úroveň znalosti

^c Rizikové faktory rozvoje ischemie jsou uvedeny v tabulce 5.

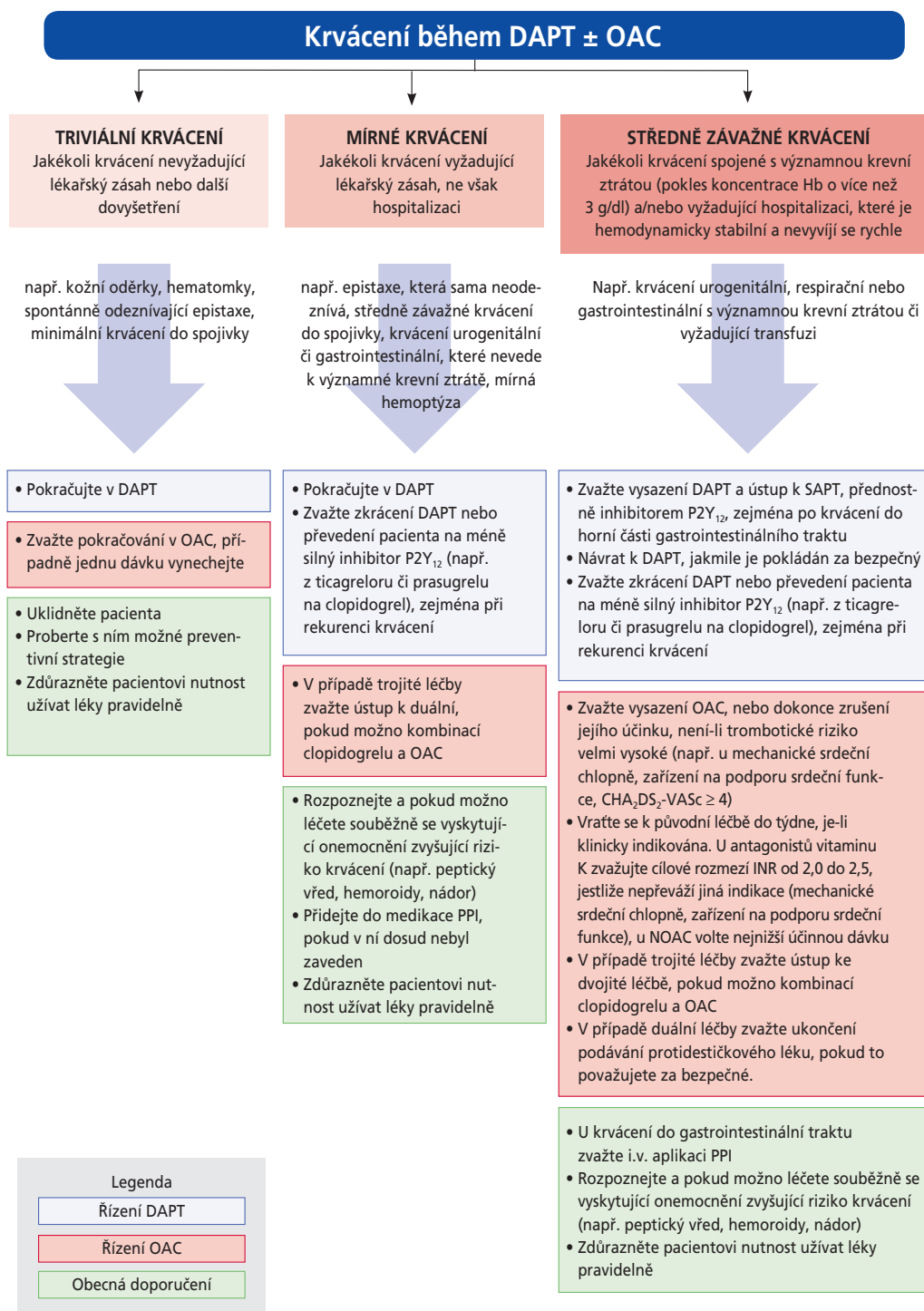


▲ Očekávaná průměrná doba do obnovy funkce trombocytů

¹ Rozhodnutí vysadit kyselinu acetylsalicylovou by mělo být přijímáno ryze individuálně, v závislosti na chirurgickém riziku krvácení.

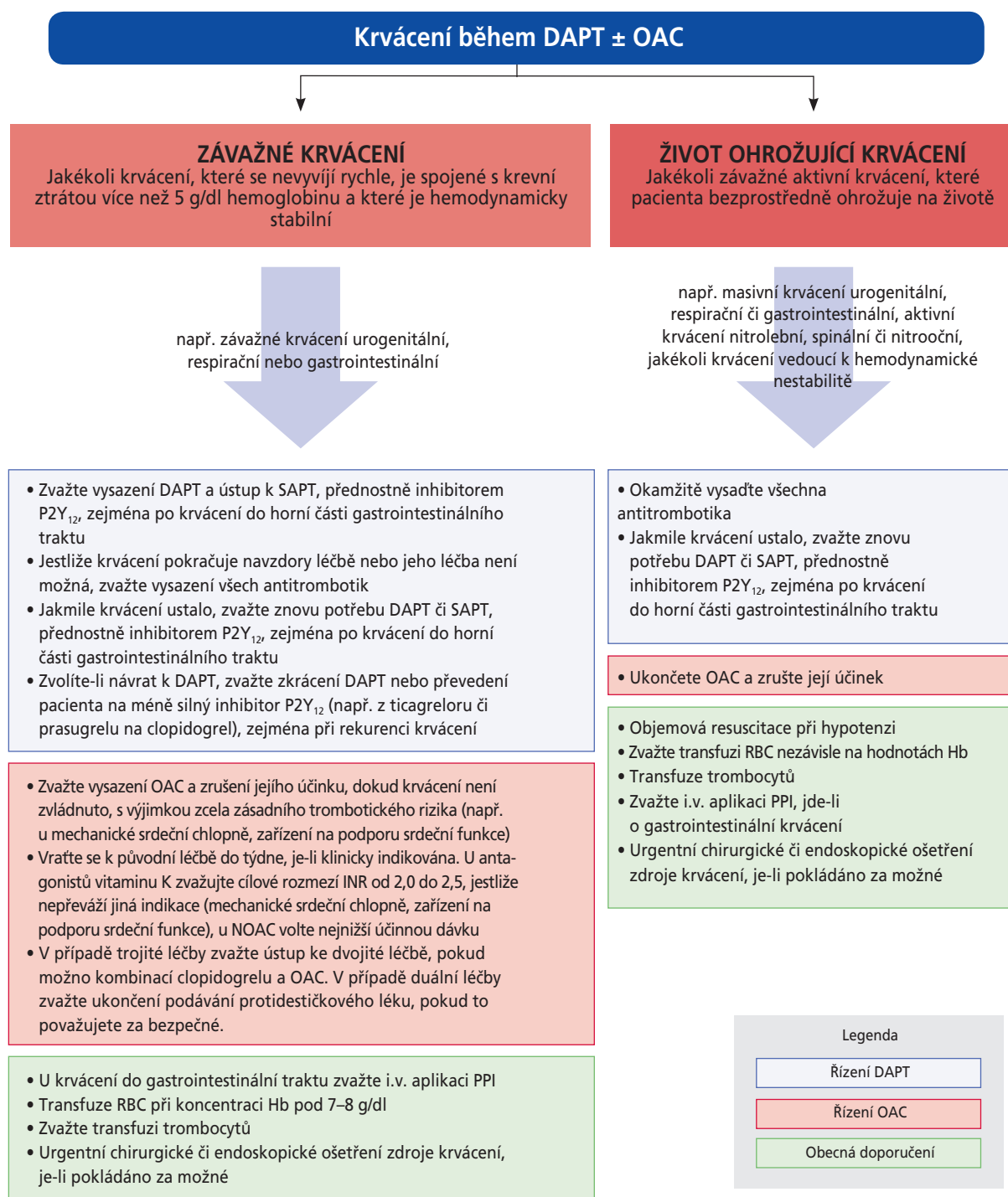
² U pacientů nevyžadujících OAC.

Obr. 9 – Minimální doba pro vysazení a opětovné nasazení DAPT při elektivním chirurgickém zákroku. OAC – perorální antikoagulační léčba.



Obr. 10 – Praktická doporučení pro zvládání krvácení u pacientů léčených DAPT se souběžnou perorální antikoagulací či bez ní. Modré rámečky se vztahují k protidestičkové terapii. Tmavé rámečky se vztahují k perorální antikoagulaci. Světle zelené rámečky se týkají obecných doporučení ohledně pacientovy bezpečnosti.

AKS – akutní koronární syndrom; CHA₂DS₂-VASc – kardiální selhání, hypertenze, věk ≥ 75 (2 body), diabetes, CMP (2 body), cévní onemocnění, věk 65–74, ženské pohlaví; DAPT – duální protidestičková léčba; Hb – hemoglobin; INR – mezinárodní normalizovaný poměr; i.v. – intravenózní; OAC – perorální antikoagulační léčba; NOAC – nová perorální antikoagulancia; PPI – inhibitor protonové pumpy (proton pump inhibitor); RBC – erytrocyt (red blood cell); SAPT – protidestičková monoterapie (single antiplatelet therapy).



9 Specifické postupy u zvláštních populací

9.1 Specifika pohlaví

Nemáme žádné přesvědčivé důkazy o rozdílu účinnosti a bezpečnosti léků aktuálně používaných v rámci DAPT ve vztahu k pohlaví léčených.

9.2 Diabetes mellitus

Diabetici se stabilní i nestabilní ICHS mají horší prognózu z hlediska krátkodobého i dlouhodobého rizika fatálních i nefatálních ischemických příhod, přičemž zvýšená agregabilita trombocytů se na tom pravděpodobně významně podílí. Doposud však nemáme přesvědčivé důkazy,

že agresivnější DAPT u diabetiků zlepši jejich prognózu. Přítomnost diabetu by proto neměla ovlivňovat rozhodování ohledně výběru inhibitorů receptorů P2Y₁₂ a délky trvání DAPT.

9.3 Ischemická choroba dolních končetin (ICHDK)

Pacienti s ICHDK vykazují zvýšené riziko ischemických komplikací a úmrtí. Kombinace symptomatické ICHDK a ICHS je spojena s dalším zvýšením rizika ischemie oproti riziku spojenému se symptomatickým postižením pouze jednoho z obou cévních řečišť. Prodloužená léčba ticagrelorom oproti placebo ve spojení s ASA snižuje riziko nežádoucích cévních příhod a výhodná je i z hlediska MACE a mortality. Pokles výskytu akutní končetinové ischemie byl popsán i u dalších protidestičkových léčiv, např. u vorapaxaru. Riziko definitivní či pravděpodobné trombózy stentu i celková úmrtnost byly významně nižší u pacientů s ICHDK podstupujících prodlouženou DAPT než u pacientů užívajících DAPT krátkodobě.

9.4 Komplexní perkutánní koronární intervence

Vysoká komplexita PCI intuitivně vede k upřednostnění delší DAPT před kratší, ovšem důkazů týkajících se optimální délky trvání DAPT v závislosti na složitosti intervence máme pomálu. Oproti standardní DAPT byla prodloužená DAPT spojena s významným poklesem výskytu MACE ve skupině s komplexními PCI. Prospěch z dlouhodobé DAPT progresivně narůstal se stupněm složitosti intervence. Dlouhodobá DAPT byla celkově spojena se zvýšeným rizikem závažných krvácení.

9.5 Trombóza stentu

Rozhodování u těchto pacientů nemůžeme opírat o žádné randomizované klinické studie. Jak prasugrel, tak ticagrelor snižovaly výskyt definitivní či pravděpodobné trombózy stentu ve srovnání s clopidogrelem. Uvážíme-li dlouhodobá rizika po trombóze ve stentu, může být rozumné tyto vysoce selektované a vysoce rizikové populace nemocných podávat DAPT dlouhodobě, pokud nemocní tuto terapii snášejí.

9.6 Pacienti, u nichž během léčby dojde ke krvácení

Pacienti, u nichž se vyvinou krvácivé komplikace během DAPT, jsou rovněž velmi rizikovou skupinou, u níž nemáme k dispozici výsledky z randomizovaných studií. Rozhodnutí vysadit DAPT nebo v ní pokračovat závisí do značné míry na porovnání rizika ischemických komplikací (např. na indikaci DAPT a na době uplynulé od koronární intervence) a rizika krvácení. Praktický návod pro vedení léčby této složité populace je uveden na obrázku 10.

Úvahy ohledně pohlaví a zvláštních populací		
Doporučení	Třída ^a	Úroveň ^b
U mužů i žen se doporučují podobné typy a délka trvání DAPT.	I	A

Úvahy ohledně pohlaví a zvláštních populací		
Doporučuje se znovu zhodnotit typ, dávku a délku trvání DAPT u pacientů se závažnými krvácivými komplikacemi během této léčby.	I	C
U diabetiků i nediabetiků by měly být zvažovány podobné typy a délka trvání DAPT.	Ila	B
Prodloužená (tedy > 12 měsíců trvající) DAPT by měla být zvážena u pacientů s anamnézou trombózy stentu, zejména při absenci jejich řešitelných příčin (jako jsou neadherence k léčbě a procedurální výsledek implantace stentu).	Ila	C
Prodloužená (tedy > 12 měsíců trvající) DAPT by měla být zvážena u pacientů s ICHS a ICHDK.	IIb	B
Prodloužená (tedy > 6 měsíců trvající) DAPT ^d může být zvážena u pacientů, kteří podstoupili komplexní PCI.	IIb	B

DAPT – duální protidestičková léčba; ICHDK – ischemická choroba dolních končetin; ICHS – ischemická choroba srdeční; PCI – perkutánní koronární intervence.

^a Třída doporučení

^b Úroveň znalostí

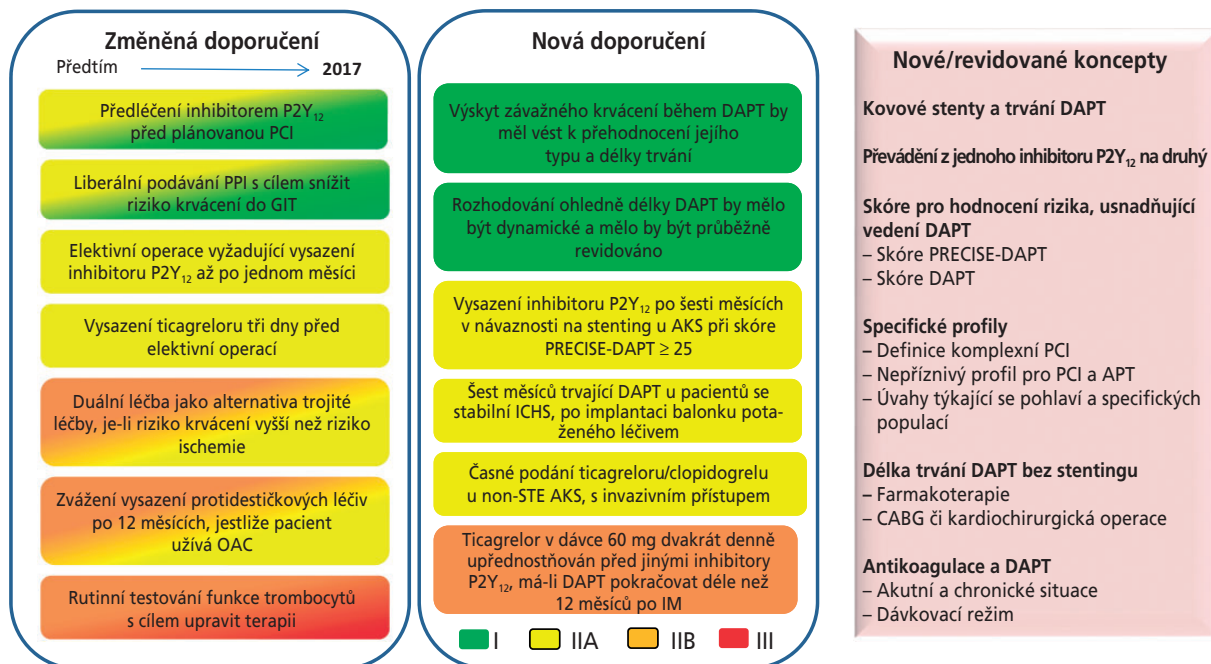
^c Pokud možno tak dlouho, dokud je tolerována.

^d Komplexní PCI definována jako sdružený ukazatel zahrnující nejméně tři implantované stenty, nejméně tři ošetřené léze, bifurkaci se dvěma implantovanými stenty, celkovou délku stentů > 60 mm a chronickou totální okluzí cílové léze.

10 Klíčová sdělení

- (1) Přínosy a rizika DAPT: namísto je individualizovaný přístup zohledňující rizika rozvoje ischemie i krvácení.
- (2) Strategie směřující ke zmírnění rizika krvácení: Ke zmírnění rizika krvácení u pacientů na DAPT bychom měli napřít veškerou svou snahu.
- (3) Výběr inhibitoru receptorů P2Y₁₂: Clopidogrel je pokládán za inhibitor receptorů P2Y₁₂ volby u pacientů se stabilní ICHS léčených pomocí PCI, u pacientů s indikací souběžné perorální antikoagulace, jakož i u pacientů s AKS, u nichž jsou kontraindikovány ticagrelor nebo prasugrel. Ticagrelor nebo prasugrel jsou doporučovány u pacientů s AKS.
- (4) Načasování zahájení inhibice P2Y₁₂: Načasování zahájení inhibice P2Y₁₂ je specifické jak pro léčivo (ticagrelor versus clopidogrel versus prasugrel), tak pro onemocnění (stabilní ICHS versus AKS, jeho typ apod.).
- (5) Pacienti se stabilní ICHS podstupující PCI: Nezávisle na typu kovového stentu by DAPT měla trvat jeden měsíc až šest měsíců s ohledem na riziko krvácení.
- (6) Typ kovového stentu a délka trvání DAPT: Potřeba krátkodobé DAPT by již neměla vést k upřednostňování BMS před DES novějších generací.
- (7) Pacienti se stabilní ICHS podstupující CABG: Nemáme dostatek dat, abychom mohli doporučit DAPT této populaci nemocných.

Co je v této cílené aktualizaci doporučení ESC pro rok 2017 nového?



AKS – akutní koronární syndrom; APT – protidestičková léčba (anti-platelet therapy); CABG – aortokoronární bypass; DAPT – duální antikoagulační léčba; ICHS – ischemická choroba srdeční; IM – infarkt myokardu; non-STE – bez elevací úseku ST; OAC – perorální antikoagulační léčba; PCI – perkutánní koronární intervence; PRECISE-DAPT – PREDicting bleeding Complications In patients undergoing Stent implantation and subSEquent Dual Anti Platelet Therapy.

- (8) Pacienti s AKS: Nezávisle na konečné strategii revascularizace (farmakoterapie, PCI nebo CABG) je doporučována délka trvání DAPT u těchto pacientů 12 měsíců. Šestiměsíční terapii bychom měli zvážit u pacientů s vysokým rizikem krvácení, naopak delší než 12měsíční terapie může být namísto u pacientů s AKS, kteří DAPT tolerovali bez krvácivých komplikací.
- (9) Pacienti s indikací perorální antikoagulační léčby: Délka trvání trojitě léčby by neměla přesáhnout šest měsíců nebo by tato terapie měla být ukončena propuštěním pacienta z nemocnice, a to při zohlednění rizika ischemie (např. komplexity léčené ICHS, rozsahu neošetřených lézí, technických úvah ohledně přístupu k implantaci stentů, výsledků) i rizika krvácení. Použití ticagreloru či prasugrelu se v těchto situacích nedoporučuje.
- (10) Pacienti podstupující elektivní nekardiální operaci po implantaci koronárního stentu: Plánovaná operace vyžadující vysazení inhibítoru receptorů P2Y₁₂ by měla být načasována ne dříve než za jeden měsíc, lze-li po celé perioperační období podávat ASA. Pokud je nutno perioperačně vysadit obě protidestičková léčiva, je namístě zvážit přemostující léčbu cangrelorem, tirofibanem nebo eptifibatidem, zejména v případě načasování operace dříve než za jeden měsíc od implantace stentu.
- (11) Úvahy vztahující se k pohlaví a speciálním populacím: U mužů i žen jsou doporučovány podobné typy a délky trvání DAPT; totéž se týká diabetiků a nediabetiků. Pacienti s anamnézou trombózy stentu, zejména neměla-li řešitelnou příčinu, by měli podstoupit prodlouženou DAPT. O prodloužené DAPT můžeme uvažovat i u pacientů po komplexní PCI. U pacientů s aktivním krvácením během DAPT bychom k rozhodnutí vysadit obě protidestičková léčiva, zejména krátce po PCI, měli přistoupit jen v případě, že krvácení je život ohrožující a že jeho zdroj nebyl ošetřen, případně jej ošetřit nelze. Pacient by měl být přeložen na pracoviště s dostupností primární PCI.

11 Na důkaze založená pravidla, „co dělat a co nedělat“

Doporučení třídy I nebo III s úrovní znalostí A nebo B

Doporučení týkající se výběru a načasování inhibitorů P2Y ₁₂	Třída ^a	Úroveň ^b
U pacientů s AKS se doporučuje ticagrelor (nasycovací dávka 180 mg, dále 90 mg 2× denně) přidáný ke kyselině acetylsalicylové, a to nezávisle na vstupní léčebné strategii, včetně pacientů předlčených clopidogrelem (který by měl být vysazen při nasazení ticagreloru), nejsou-li přítomny kontraindikace. ^c	I	B

Pokračování na další straně

Doporučení třídy I nebo III s úrovní znalostí A nebo B (Dokončení)		
U pacientů s AKS podstupujících PCI je doporučován prasugrel (nasyovací dávka 60 mg, dále 10 mg jednou denně) přidáný ke kyselině acetylsalicylové, a to u pacientů s non-STE AKS dosud neužívajících inhibitory P2Y ₁₂ nebo se zpočátku konzervativně léčeným STEMI, je-li potvrzena indikace PCI, případně u pacientů se STEMI podstupujících neodkladnou koronární katetrizaci, není-li přítomno vysoké riziko život ohrožujícího krvácení či jiné kontraindikace. ^c	I	B
Předléčení inhibitorem P2Y ₁₂ je obecně doporučováno u pacientů se známou koronární anatomií a přijatým rozhodnutím o PCI, jakož i u pacientů se STEMI.	I	A
Clopidogrel (nasyovací dávka 600 mg, dále 75 mg jednou denně) přidáný ke kyselině acetylsalicylové je doporučován u pacientů se stabilní ICHS podstupujících implantaci koronárního stentu a u pacientů s AKS, kteří nemohou dostávat ticagrelor nebo prasugrel, včetně osob s anamnézou nitrolebního krvácení nebo s indikací OAC.	I	A
Clopidogrel (nasyovací dávka 300 mg u pacientů ve věku ≤ 75 let, dále 75 mg jednou denně) přidáný ke kyselině acetylsalicylové je doporučován u pacientů se STEMI léčených trombolýzou.	I	A
U pacientů s non-STE AKS a s neznámou anatomií koronárních tepen se nedoporučuje podávat prasugrel.	III	B
Opatření směřující k minimalizaci rizika krvácení během duální protidestičkové léčby		
Při provádění koronarografie a PCI se doporučuje upřednostňovat radiální přístup před femorálním, pokud s tímto přístupem má intervenční kardiolog dostatečné zkušenosti.	I	A
U pacientů léčených DAPT je doporučována denní dávka kyseliny acetylsalicylové v rozmezí 75–100 mg.	I	A
Při DAPT je doporučováno souběžné podávání PPI. ^d	I	B
Nedoporučuje se rutinně provádět testy na ověření funkce trombocytů s cílem korigovat antiagregační terapii před elektivním stentingem či po něm.	III	A
Převádění z jednoho perorálního inhibitoru P2Y ₁₂ na druhý		
U pacientů s AKS v minulosti léčených clopidogrelem se doporučuje, aby záhy po přijetí do nemocnice byli převedeni z clopidogrelu na ticagrelor, a to v nasyovací dávce 180 mg nezávisle na načasování a nasyovací dávce clopidogrelu, pokud nejsou přítomny kontraindikace podávání ticagreloru. ^c	I	B
Délka duální antiagregační terapie u pacientů s akutním koronárním syndromem podstupujících perkutánní koronární intervenci		
U pacientů s AKS léčených implantací koronárního stentu je doporučována DAPT inhibitorem P2Y ₁₂ přidáným ke kyselině acetylsalicylové na dobu 12 měsíců, neexistují-li kontraindikace jako nadměrné riziko krvácení (např. PRECISE-DAPT ≥ 25).	I	A
Délka duální protidestičkové léčby u pacientů s akutním koronárním syndromem léčených konzervativním postupem		
U pacientů s AKS podstupujících pouze farmakoterapii a léčených pomocí DAPT se doporučuje pokračovat v podávání inhibitoru P2Y ₁₂ (ticagreloru nebo clopidogrelu) po dobu 12 měsíců.	I	A
Ticagrelor má být upřednostňován před clopidogrelem vždy s výjimkou situací, kdy riziko krvácení převáží nad potenciálním přínosem z hlediska rizika ischemie.	I	B
Prasugrel u pacientů s AKS podstupujících pouze farmakoterapii není doporučován.	III	B
Duální protidestičková léčba u pacientů podstupujících elektivní nekardiální operaci		
Doporučuje se pokračovat perioperačně v podávání kyseliny acetylsalicylové, jestliže je to únosné z hlediska rizika krvácení, a pooperačně se co nejdříve vrátit k doporučené antiagregační terapii.	I	B
Nedoporučuje se přerušovat DAPT během prvního měsíce léčby u pacientů s nekardiální operací.	III	B
Zohlednění pohlaví pacienta		
U mužů i žen jsou doporučovány podobné typy a délka trvání DAPT.	I	A

AKS – akutní koronární syndrom; ICHS – ischemická choroba srdeční; DAPT – duální protidestičková léčba; non-STE AKS – akutní koronární syndrom bez elevací úseku ST; OAC – perorální antikoagulační léčba; PCI – perkutánní koronární intervence; PPI – inhibitor protonové pumpy; PRECISE-DAPT – PREDicting bleeding Complications In patients undergoing Stent implantation and subSEquent Dual Anti Platelet Therapy; STEMI – infarkt myokardu s elevací úseku ST; TIA – tranzitorní ischemická ataka.

^a Třída doporučení

^b Úroveň znalostí

^c Kontraindikace ticagreloru: anamnéza nitrolebního krvácení nebo pokračující krvácení. Kontraindikace prasugrelu: anamnéza nitrolebního krvácení, předchozí ischemická cévní mozková příhoda či TIA, případně pokračující krvácení; prasugrel není doporučován u pacientů ve věku ≥ 75 let nebo s tělesnou hmotností < 60 kg.

^d Pro omeprazol byla získána data potvrzující, že PPI nezvyšují riziko kardiovaskulárních příhod; ze studií zaměřených na interakce mezi léky však vyplynulo, že zatímco omeprazol a esomeprazol vykazují nejvyšší sklon ke klinicky relevantním interakcím, pantoprazol a rabeprazol mají tento sklon nejnižší.

Literatura*

- [1] 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS. Marco Valgimigli, Héctor Bueno, Robert A. Byrne, Jean-Philippe Collet, Francesco Costa, Anders Jeppsson, Peter Jüni, Adnan Kastrati, Philippe Kolh, Laura Mauri, Gilles Montalescot, Franz-Josef Neumann, Mate Petricevic, Marco Roffi, Philippe Gabriel

Steg, Stephan Windecker, Jose Luis Zamorano. Originální verze je volně dostupná na webu <https://www.escardio.org/Guidelines/Clinical-Practice-Guidelines/2017-focused-update-on-dual-antiplatelet-therapy-dapt#> a vyšla v časopise European Heart Journal (2017). doi: 10.1093/eurheartj/ehx419.

* Všechny další odkazy lze nalézt v původním fulltextovém dokumentu ESC [1]