

Antitrombotická léčba po akutním infarktu myokardu

Ota Hlinomaz

I. interní kardioangiologická klinika, Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně a Lékařská fakulta Masarykovy univerzity, Brno, Česká republika

Hlinomaz O. **Antitrombotická léčba po akutním infarktu myokardu.** *Cor Vasa* 2009;51(2):112–117.

Antitrombotika jsou základem prevence a léčby akutních koronárních syndromů. Dělíme je na protideštičkové a antikoagulační léky. Nejvýznamnějšími perorálními preparáty jsou kyselina acetylsalicylová, clopidogrel a warfarin. Nadějnými jsou také prasugrel, ticagrelor, rivaroxaban a dabigatran. Většina pacientů po infarktu myokardu by měla dostávat dvojkombinaci kyseliny acetylsalicylové s clopidogrelem po dobu dvanácti měsíců v případě, že není vysoké riziko krvácení nebo kontraindikace.

Klíčová slova: Akutní infarkt myokardu – Antitrombotická léčba – Protideštičková léčba – Clopidogrel

Hlinomaz O. **Antithrombotic therapy after acute myocardial infarction.** *Cor Vasa* 2009;51(2):112–117.

Antithrombotics are basic agents for the prevention and treatment of acute coronary syndromes. They are divided into antiplatelet and anticoagulant agents. The most important oral agents are acetylsalicylic acid, clopidogrel and warfarin. Novel antithrombotics such as prasugrel, ticagrelor, rivaroxaban and dabigatran seem to be promising. The vast majority of patients after acute myocardial infarction should be treated with aspirin plus clopidogrel for 12 months unless there is an excessive risk of bleeding or a contraindication.

Key words: Acute myocardial infarction – Antithrombotic therapy – Antiplatelet therapy – Clopidogrel

Adresa: MUDr. Ota Hlinomaz, CSc., I. interní kardioangiologická klinika, FN u sv. Anny a LF MU, Pekařská 53, 656 91 Brno, Česká republika, e-mail: hlinomaz@fnusa.cz

Nejčastější příčinou akutního infarktu myokardu je trombóza nasedající na prasklý aterosklerotický plát ve věnčité tepně. Je proto zcela logické, že antitrombotické léky jsou základem prevence a léčby akutních koronárních syndromů. Hledá se lék či léková kombinace s nejvyšším možným účinkem při malém riziku krvácení, což jistě není jednoduché. Podle místa působení na hemostázu dělíme perorální antitrombotické léky do několika skupin:

1. protideštičkové, antiagregační léky
 - a) inhibitory cyklooxygenázy (kyselina acetylsalicylová)
 - b) inhibitory destičkových P2Y₁₂ receptorů (clopidogrel, ticlopidin, prasugrel, AZD 6140)
 - c) antagonisté destičkového receptoru pro trombin (SCH 530348)
 - d) inhibitory IIb/IIIa destičkových receptorů
 - e) dipyridamol
2. antikoagulační léky
 - a) antagonisté vitaminu K (warfarin)
 - b) přímé inhibitory faktoru Xa (rivaroxaban, otamixaban, apixaban)
 - c) přímé inhibitory trombinu (ximelagatran, dabigatran)

1. Protideštičkové léky

Krevní destičky hrají významnou roli v normální hemostáze i patologické trombóze. Při poškození cévní stěny dochází k adhezi, aktivaci a agregaci destiček, což je základní reparační mechanismus; na druhé straně při přemrštěné reakci může dojít až k patologické trombóze a uzavěru příslušné tepny. Každý den vzniká 10¹¹ nových trombocytů a v případě potřeby jich může být až desetkrát více. V oběhu vydrží až deset dnů. Destičky jsou zdrojem chemokinů, cytokinů a růstových faktorů, které se uvolňují ze zásobních granulí. Navíc mohou aktivované destičky syntetizovat pomocí enzymů (fosfolipáza, cyklooxygenáza 1 a 2, prostaglandin syntáza, tromboxan syntáza) řadu velmi významných látek, mezi něž patří např. tromboxan A₂, prostaglandin E₂ a I₂. Tyto látky mají pak velký vliv na aktivaci a agregaci dalších destiček a na reaktivitu přilehlé cévní stěny, a tím se podílejí na vzniku trombu. Na základě místa působení dělíme protideštičkové léky do několika skupin. Kyselina acetylsalicylová, která inhibuje adhezi destiček, se komerčně nepoužívá. Aktivaci trombocytů blokuje kyselina

Práce byla podpořena grantem VVZ MŠMT 0021622402.

acetylsalicylová, ticlopidin, clopidogrel, prasugrel a AZD 6140. Inhibitory destičkových receptorů IIb/IIIa brání agregaci trombocytů. Propojení koagulační kaskády a destiček blokuje antagonisté destičkového receptoru pro trombin.

Kyselina acetylsalicylová (ASA) blokuje tvorbu tromboxanu A_2 (TXA_2), který je silnou antiagregační a vazokonstrikční látkou. Dosahuje toho acetylací, trvalou inhibicí enzymu prostaglandin H-syntázy 1 a 2, neboli cyklooxygenázy 1 a 2 (COX-1 a COX-2), který katalyzuje přeměnu kyseliny arachidonové na prostaglandin H_2 , jenž je prekursorem řady prostaglandinů, včetně TXA_2 a prostacyklinu I. ASA působí 50–100krát více na COX-1 v destičkách než na COX-2 v monocytech a v jiných zánětlivých buňkách. Je to způsobeno tím, že COX-1 je na ASA citlivější než COX-2. Destičky jsou bezjaderné buňky, nemohou proto syntetizovat enzymy, a tudíž inhibice destičkové COX-1 pomocí ASA je trvalá během celé doby existence trombocytu. Na rozdíl od nich mají zánětlivé buňky jádro, syntetizují nový, neinhibovaný enzym COX-2, a proto je doba inhibice enzymu mnohem kratší. TXA_2 vzniká nejvíce v trombocytech pomocí COX-1, naproti tomu prostacyklin I (PGI_2) v endoteliálních buňkách pomocí COX-1 a COX-2. PGI_2 brání agregaci destiček a způsobuje vazodilataci. Malé a střední dávky ASA neinhibují významně PGI_2 , protože účinek ASA na endoteliální COX-1 je krátkodobý (syntéza nového enzymu jadernou, endoteliální buňkou) a COX-2 je na tyto dávky ASA málo citlivá. Naopak inhibitory COX-2, které jsou účinnými protizánětlivými léky, snižují produkci PGI_2 ; z toho důvodu dvojnásobně až trojnásobně zvyšují riziko trombotických příhod. Nesteroidní antirevmatika by se měla nemocným po akutním infarktu myokardu podávat co možná nejméně, a jen v pečlivě uvážených indikacích.⁽¹⁾

ASA se rychle vstřebává v žaludku a v horní části tenkého střeva. Maximální koncentrace v plazmě dosáhne za 30–40 min, inhibice destiček nastává za jednu hodinu po požití. Plazmatický poločas je 15–20 min. Enterosolventní preparáty ASA, které jsou šetřící pro žaludek, dosahují maximální plazmatické koncentrace až za 3–4 hodiny. Chceme-li, aby začaly účinkovat co nejrychleji, je třeba je rozkousat.

V současné době máme k dispozici celou řadu randomizovaných studií a metaanalýz prokazujících význam ASA v rámci prevence infarktu myokardu a ischemické cévní mozkové příhody.⁽²⁾ Největší z nich je metaanalýza pracovní skupiny Antithrombotic Trialists Collaboration.⁽³⁾ Jako u všech antitrombotických léků je vždy nutné zvážit přínos ASA ve srovnání s nevýhodami při jejím dlouhodobém užívání. Z 1 000 nemocných léčených ASA ročně vznikne závažné krvácení u 1–2 pacientů. U starších nemocných a při současné léčbě nesteroidními antirevmatiky je toto riziko ale vyšší. Na druhé straně léčba pacientů po infarktu myokardu zabrání vzniku 20–46 kardiiovaskulárních příhod.^(1–3) Důležité je, že riziko krvácení do gastrointestinálního traktu přímo úměrně souvisí s dávkou ASA, účinek ale není na dávce zdaleka tak závislý.

Hodně se diskutuje o otázce tzv. rezistence na kyselinu acetylsalicylovou. Je klinicky definována jako neschopnost ASA účinně bránit kardiiovaskulárním trombotickým komplikacím přesto, že je řádně užívána. Laboratorní definice spočívá v neschopnosti ASA ovlivnit některé laboratorní testy (především PFA-100), které sledují destičkovou aktivitu. Výskyt rezistence na ASA se udává v rozmezí 1–43 %.⁽⁴⁾ V případě prokázané rezistence někteří autoři doporučují zvýšit dávku ASA na dvojnásobek, nebo k medikaci přidat clopidogrel.

Podle evropských a českých doporučení by každý pacient s akutním infarktem myokardu měl dostat ASA perorálně v dávce 160–400 mg nebo intravenózně v dávce 250–500 mg. Evropská doporučení upřednostňují spíše perorální podání, existuje více studií s jeho užíváním; česká doporučení pro léčbu akutních koronárních syndromů bez elevací úseků ST uvádějí na prvním místě podání intravenózní.^(5–8) Nemocný by měl dlouhodobě užívat ASA v dávce 75–100 mg. Pacienti, kteří jsou na ASA alergičtí, mají dostávat v sekundární prevenci clopidogrel 75 mg denně. Studie CAPRIE ukázala na 19 185 pacientech, že clopidogrel je dlouhodobě účinnější než ASA.⁽⁹⁾ Jeho podávání v monoterapii ale omezuje jeho vyšší cena. Zavedení generického clopidogrelu na trh může ale tyto zvyklosti změnit.⁽¹⁰⁾

Clopidogrel patří mezi thienopyridinové deriváty. Do této skupiny řadíme ještě ticlopidin, prasugrel, ticagrelor a intravenózně podávaný cangrelor. Clopidogrel a ticlopidin mají podobnou strukturu. Aby byly účinné, musejí se nejdříve změnit v játrech na aktivní metabolity. Destičky mají na svém povrchu tři receptory pro ADP (adenosindifosfát): $P2X_1$, $P2Y_1$ a $P2Y_{12}$. Thienopyridiny tento receptor ireverzibilně blokují, což vede k inhibici adenosindifosfátem indukované aktivace destiček. Rychlost nástupu účinku závisí na rychlosti biotransformace thienopyridinů na jejich aktivní metabolity. Jejich účinek mizí až poté, co se aktivní metabolity vyplaví z organismu a nové, nezablokované destičky se dostanou do cirkulace. Clopidogrel se rychle vstřebává a metabolizuje na aktivní látku v játrech pomocí cytochromu P3A4. Tohoto cytochromu využívají ve svém metabolismu také jiné léky (např. atorvastatin a simvastatin), což může vést k nižší účinnosti clopidogrelu. Dostatek důkazů pro toto tvrzení ale zatím není. Po podání 300 mg clopidogrelu dochází k inhibici agregace destiček přibližně za dvě hodiny a účinek přetrvává dva dny. Následně každodenní, dlouhodobé podávání malých dávek clopidogrelu (75 mg) účinně zabraňuje agregaci destiček. Po vyšší dávce je nástup účinku clopidogrelu na destičky rychlejší. V akutních stavech se proto nyní používá dávka 600 mg. K návratu funkce destiček dochází za sedm dní po podání poslední dávky.

Clopidogrel je v současnosti nejčastěji používaným inhibitorem receptoru pro ADP a základem duální antiagregační léčby akutních koronárních syndromů a po perkutánních koronárních intervencích. Jeho účinnost je prokázána v řadě studií na velkém počtu pacientů. Výše zmíněná studie CAPRIE prokázala, že clopidogrel je v sekundární prevenci účinnější než kyselina acetylsalicylová u nemocných s atherotrombózou.⁽⁹⁾ Nejvýznamnější studií

s clopidogrelem u akutních koronárních syndromů bez elevací úseků ST (NSTEMI-AKS) je studie CURE a její podstudie PCI-CURE. Ve studii CURE bylo 12 562 nemocných s nestabilní anginou pectoris (NAP) nebo akutním infarktem myokardu bez elevací úseků ST (NSTEMI-AIM) randomizováno do větve léčené kyselinou acetylsalicylovou a clopidogrelem ve srovnání se samotnou ASA.⁽¹¹⁾ Po úvodní dávce 300 mg clopidogrelu, následované 75 mg clopidogrelu denně, došlo k 20% relativnímu poklesu výskytu kardiovaskulárních příhod (kardiovaskulární úmrtí, infarkt myokardu a cévní mozková příhoda). Snížení rizika kardiovaskulárních příhod bylo patrné již v prvních 24 hodinách a udrželo se i po dvanácti měsících. Z léčby měli prospěch pacienti s nižším i vysokým rizikem, stejně tak starší pacienti, diabetici a nemocní s ischemickými změnami EKG. Ve skupině s duální antiagregační léčbou bylo více závažných, nikoli však život ohrožujících krvácení. Podstudie PCI-CURE hodnotila pacienty, kteří podstoupili perkutánní koronární intervenci (PCI).⁽¹²⁾ Pacienti, kteří byli před PCI předléčeni clopidogrelem, měli méně kardiovaskulárních příhod jak během prvního měsíce, tak i mezi 31. dnem a jedním rokem. Podobných výsledků bylo dosaženo i v dalších studiích CREDO⁽¹³⁾ a CLARITY.⁽¹⁴⁾ Předléčení clopidogrelem před PCI je tedy nezbytné, opak ale platí pro pacienty před aortokoronárním bypassesem (CABG). Ti by měli mít vysazen clopidogrel alespoň pět dní před operací, aby se nezvyšovalo riziko krvácení. Studie ARMYDA-2 byla multicentrická, randomizovaná klinická studie, která srovnávala dvě různé úvodní dávky clopidogrelu u pacientů indikovaných ke koronární intervenci. Předléčení dávkou 600 mg clopidogrelu 4–8 hodin před koronární intervencí se ukázalo jako bezpečné, a ve srovnání s konvenční dávkou 300 mg významně snížilo výskyt periprocedurálního infarktu myokardu. Multicentrická, randomizovaná studie CLARITY-TIMI 28 prokázala, že u pacientů mladších 75 let se STEMI do 12 hodin od vzniku obtíží, léčených ASA a trombolitikem, zlepši přidání clopidogrelu průchodnost infarktové tepny a sníží výskyt ischemických komplikací. Přidání clopidogrelu k trombolytické léčbě STEMI je tedy účinné a bezpečné. Největší studií s clopidogrelem, a druhou největší kardiologickou studií vůbec, byla multicentrická, randomizovaná, placebem kontrolovaná studie COMMIT-CCS 2, do které bylo zařazeno celkem 45 852 pacientů z 1 250 center v Číně, s akutním infarktem myokardu (změny ST nebo blokáda levého raménka) vzniklým do 24 hodin od začátku obtíží.⁽¹⁵⁾ I ve studii COMMIT-CCS2 snížil clopidogrel statisticky významně výskyt sledovaného ukazatele (úmrtí/reinfarkt/mozková příhoda). Snížení kombinovaného cíle bylo patrné již v průběhu prvních 24 hodin; nebyla pozorována závislost na pohlaví či věku a účinek se projevil jak při podání trombolytika, tak u netrombolyzovaných pacientů. Přínos podání clopidogrelu byl výraznější u pacientů s kratší anamnézou obtíží. Statisticky významně poklesl rovněž výskyt samotného úmrtí i reinfarktu. Podobně jako u studie CLARITY ani v této studii nebylo podání clopidogrelu spojeno se zvýšením rizika závažných krvácivých komplikací.

Podobně jako se udává rezistence na ASA, udává se i na clopidogrel. Vyskytuje se u 4–30 % nemocných. Příčinou může být nedostatečná dávka clopidogrelu, lékové interakce na cytochromu CYP3A4, genetický polymorfismus receptoru P2Y₁₂ nebo CYP3A4, zvýšené uvolňování ADP nebo zvýšená aktivace destiček z jiných příčin.⁽¹⁶⁾ V nedávno prezentované studii autoři hodnotili význam úpravy dávky clopidogrelu podle hodnoty indexu VASP (vasodilator associated stimulated phosphoprotein) u nemocných s PCI s implantací stentu. Pacienti s dávkou clopidogrelu upravovanou podle indexu VASP (až 4 dávky clopidogrelu po 600 mg) měli menší riziko trombózy stentu a výskytu klinických příhod než běžně léčení nemocní.⁽¹⁷⁾

Podle nejnovějších evropských doporučení by každý nemocný s právě diagnostikovaným infarktem myokardu měl dostat clopidogrel 300 mg perorálně. V případě časně invazivní léčby bychom měli co možná nejdříve podat 600 mg clopidogrelu. Udržovací dávka clopidogrelu by měla být 75 mg po dobu dvanácti měsíců bez ohledu na akutní léčbu. Nemocným, u kterých plánujeme aortokoronární bypass, by měl být clopidogrel vysazen nejméně pět dnů před operací. Je-li nemocný po PCI s implantací běžného stentu, musí být léčen clopidogrelem nejméně jeden měsíc. Má-li implantován lékový stent, doporučujeme podávání clopidogrelu po dobu dvanácti měsíců. V případě alergie na ASA používáme clopidogrel 75 mg dlouhodobě.^(1,6-8)

Ticlopidin byl prvním používaným thienopyridinovým derivátem. Má podobnou strukturu i účinek jako clopidogrel. Maximální plazmatické koncentrace se dosahuje za jednu až tři hodiny po jedné dávce 250 mg perorálně. Je rychle přeměněn na řadu metabolitů, z nichž jeden inhibuje aktivaci destiček blokadou receptoru P2Y₁₂, více než původní ticlopidin. Nevýhodou ticlopidinu jsou nepříjemné nežádoucí účinky, mezi které patří hypercholesterolemie, neutropenie, trombocytopenie a aplastická anemie. I když byl ticlopidin prvním lékem, který v kombinaci s ASA úspěšně zabráňoval trombóze stentu, v současné době se po infarktu myokardu podává zcela výjimečně, a to především vzhledem k nežádoucím účinkům a malému množství studií podporujících jeho podávání v této indikaci. V České republice není podávání ticlopidinu z indikace ischemické choroby srdeční schváleno.

Prasugrel je novější thienopyridinový derivát, který podobně jako clopidogrel musí být přeměněn v játrech pomocí cytochromu CYP3A4 na účinnou látku, která ireverzibilně inhibuje destičkový receptor P2Y₁₂. Nástup účinku prasugrelu je ve srovnání s clopidogrelem rychlejší a rezistence na něj je menší. Nedávno publikovaná studie TRITON-TIMI 38 randomizovala celkem 13 608 pacientů s akutním koronárním syndromem, léčených pomocí PCI, do skupiny prasugrelu (60 mg úvodní dávka, 10 mg udržovací denní dávka) a clopidogrelu (300 mg úvodní dávka, 75 mg udržovací denní dávka) po dobu 6–15 měsíců.⁽¹⁸⁾ Prasugrel významně snížil výskyt kombinovaných sledovaných ukazatelů (kardiovaskulární úmrtí, nefatální infarkt myokardu a nefatální cévní mozková příhoda) o 19 %

a trombózy ve stentu za cenu vyššího rizika závažných krvácení. Mezi oběma skupinami nebyl významný rozdíl v mortalitě. Prasugrel se jeví jako výhodný lék, především u nejrizikovějších nemocných s akutním koronárním syndromem, a lze očekávat jeho brzké uvedení na trh.

Ticagrelor (AZD 6140) je perorálně podávaným přímým kompetitivním inhibitorem receptoru $P2Y_{12}$, čímž účinně blokuje agregaci destiček. Podobně jako intravenózně podávaný cangrelor působí ticagrelor na destičky přímo, to znamená, že nemusí být metabolizován jako clopidogrel v játrech. Ticagrelor blokuje agregaci destiček rychleji a více, musí být ale podáván dvakrát denně. S ticagrelorem nyní probíhá studie PLATO u akutních koronárních syndromů, která by měla být publikována v následujícím roce. Ticagrelor je v ní srovnáván s clopidogrelem.

SCH 530348 je nadějným perorálním selektivním antagonistou destičkového receptoru protrombin (TRA). Zabírá srážení krve, aniž by ovlivňoval základní koagulační ukazatele. Ve studii TRA-PCI u pacientů s PCI, kteří již byli léčeni ASA, clopidogrelem a heparinem nebo bivalirudinem, SCH 530348 snížil výskyt kardiovaskulárních příhod, aniž by došlo ke zvýšení rizika krvácení. S látkou SCH 530348 nyní probíhají dvě studie 3. fáze klinického hodnocení léčiv (TRA 2P-TIMI 50 a TRA-CER).

Perorální inhibitory destičkových receptorů IIb/IIIa byly extenzivně zkoumány především ve druhé polovině deva-

desátých let.^(19,20) Velká většina studií s nimi ale dopadla negativně, protože dlouhodobá léčba těmito preparáty zvyšovala riziko krvácení. V klinické praxi se proto tyto léky na rozdíl od intravenózně podávaných destičkových receptorů IIb/IIIa nepodávají.

Dipyridamol je pyrimido-pyrimidinový derivát s vazodilatačními a protideštičkovými vlastnostmi. Dipyridamol inhibuje cyklickou fosfodiesterázu, která mění cyklický adenosinmonofosfát (AMP) na 5-AMP, čímž zvyšuje koncentraci cyklického AMP v destičkách a blokuje jejich funkci. Dipyridamol v léčbě po infarktu myokardu nemá význam. Prokázal se ale přínos kombinace dipyridamolu 200 mg s malou dávkou ASA (25 mg) v sekundární prevenci cévní mozkové příhody.

2. Antikoagulační léky

Warfarin je v současnosti jediným antagonistou vitamínu K (VKA), který se u nás používá. VKA jsou chemicky odvozeny od 4-hydroxykumarinu, proto se jim také říká kumarinové deriváty. Inhibují jaterní enzym vitamin K epoxid reduktázu, což vede k nedostatku vitamínu KH_2 , který je nezbytný k aktivaci koagulačních faktorů II, VII, IX a X. Warfarin se dobře vstřebává, přesto jeho účinek nastupuje tehdy, až jsou normální na vitamínu K závislé koagulační faktory nahrazeny neaktivními, což trvá 2–7 dní. VKA také

potlačují syntézu proteinů C a S, které jsou přirozenými antikoagulačními látkami. Nedostatek proteinu C v prvních dvou dnech po zahájení terapie warfarinem, při ještě nerozvinutém účinku na koagulační kaskádu přes faktory II, VII, IX a X, zvyšuje riziko trombotických příhod v tomto období. Musíme proto na začátku léčby podávat současně s warfarinem i heparin, který lze vysadit, až je INR (international normalized ratio) v terapeutickém rozmezí nejméně dva dny. Účinek warfarinu na organismus je velmi individuální, je popisována řada interakcí s běžně používanými léky a potravinami. Pravidelně sledujeme INR, poprvé po třech dnech, po dosažení terapeutických hodnot jednou za měsíc. Warfarin má celou řadu indikací. Používá se u pacientů s umělou srdeční chlopní, s chronickou fibrilací síní, s tromby v srdečních dutinách, s hlubokou žilní trombózou a po plicní embolii. Samotný warfarin a především warfarin s kyselinou acetylsalicylovou je účinnější než samotná ASA u pacientů po infarktu myokardu. Kombinovaná léčba zabrání vzniku kardiovaskulárních příhod za cenu vyššího rizika velkých i malých krvácení.^(25,26) Protože se v současnosti po infarktu myokardu používá nejčastěji kombinace ASA s clopidogrelem, podáváme warfarin tehdy, je-li přítomna ještě jiná indikace chronické antikoagulační léčby. Žádné studie, srovnávající kombinaci ASA s clopidogrelem, s warfarinem, nebo např. ve srovnání warfarinu s clopidogrelem, po infarktu myokardu provedeny nebyly. Víme jen, že nemocní s chronickou fibrilací síní mají lepší prognózu po warfarinu než po ASA s clopidogrelem.⁽¹⁾ Rozhodování, zda zahájit léčbu warfarinem u pacientů po infarktu myokardu, je tedy velmi individuální a závisí na důkladném posouzení rizika tromboembolické příhody a krvácení. Pacienti s nejvyšším rizikem tromboembolie a malým rizikem krvácení mají pravděpodobně prospěch z trojkombinace ASA, clopidogrel a warfarin. Jedná se hlavně o pacienty s umělou chlopní, kteří nedávno prodělali infarkt myokardu léčený PCI, s implantací stentu. V takovém případě například doporučujeme podávat trojkombinaci jeden měsíc, poté vysadíme clopidogrel nebo ASA a pacient je dlouhodobě léčen buď samotným warfarinem, nebo kombinací warfarinu s ASA nebo s clopidogrelem. Podobná je situace u nemocných po nedávné tromboembolické příhodě, infarktu myokardu a implantací stentu. Pacienty s chronickou fibrilací síní, kteří prodělali infarkt myokardu a mají implantován běžný stent, léčíme většinou po dobu jednoho měsíce dvojkombinací ASA s clopidogrelem, poté nasadíme warfarin s ASA nebo s clopidogrelem nebo jen samotný warfarin. Nemocným s indikací warfarinu bychom měli vždy implantovat běžné, a ne lékové stenty. Warfarin je indikován u nemocných po infarktu myokardu v případě současné intolerance ASA i clopidogrelu.^(23,24)

Rivaroxaban a *apixaban* jsou přímými inhibitory faktoru Xa, jejichž největší výhodou je možnost perorálního podání. Léky jsou ve stadiu klinického zkoušení. Rivaroxaban je malá molekula, která se přímo váže na aktivní část faktoru Xa. Vylučuje se převážně ledvinami, což ho odlišuje od apixabanu, který se eliminuje gastrointestinálním traktem. Rivaroxaban byl účinný a bezpečný ve dvou studiích druhé

fáze u nemocných s hlubokou žilní trombózou (ODIXa-DVT, EINSTEIN-DVT).^(25,26) Nedávno byly poprvé prezentovány výsledky studie ATLAS TIMI 46 u 3 491 nemocných s akutním koronárním syndromem.⁽²⁷⁾ Rivaroxaban snížil ve srovnání s placebem výskyt kardiovaskulárních příhod. Riziko krvácení bylo přímo úměrné dávce rivaroxabanu. Nebyl prokázán negativní účinek na jaterní funkce. Studie třetí fáze klinického hodnocení ATLAS 2, TIMI 51 se právě zahajuje. Velkou výhodou rivaroxabanu je, že se při něm nemusí monitorovat účinnost léčby, jak je tomu u warfarinu.^(28,30) Studie třetí fáze probíhají i s apixabanem, kdy se hodnotí jeho význam v prevenci plicní embolie po velkém ortopedickém výkonu a u interně nemocných, stejně jako riziko cévní mozkové příhody při fibrilaci síní. Na rozdíl od rivaroxabanu se podává dvakrát denně.⁽¹⁾

První perorální přímý inhibitor trombinu *ximelagatran* se zdál být velmi nadějnou látkou v léčbě fibrilace síní a infarktu myokardu, ale pro (v některých případech) popsané zhoršení jaterních funkcí byl jeho výzkum zastaven. Naděje se v současné době vkládají do podobného preparátu, kterým je *dabigatran*, který se u nemocných s náhradou kolenního kloubu ukázal v prevenci hluboké žilní trombózy stejně účinný a bezpečný jako subkutánní dalteparin.⁽¹⁾ Studie RELY sleduje význam dabigatranu v prevenci cévní mozkové příhody u nemocných s fibrilací síní na velkém souboru pacientů. Dabigatran je v ní srovnáván s warfarinem.⁽³¹⁾

Závěr

Nalezení optimální antitrombotické léčby po akutním infarktu myokardu bude ještě dlouho trvat. Není jednoduché objevit preparát, který má silný antitrombotický účinek, čímž zabraňuje opakování infarktu, a současně má malé riziko krvácení. Situaci dále komplikuje možnost používat antitrombotické léky v kombinacích. Kombinační léčba je samozřejmě účinnější, ale má vyšší rizika. Velký význam bude mít jistě genetika, která umožní nastavit lékovou kombinaci podle genotypu pacienta. Obecně nyní platí, že čím má nemocný více rizik, pokud jde o vznik další kardiovaskulární příhody, tím účinnější antitrombotickou léčbu musí dostat. Naopak, čím je vyšší riziko krvácení, tím musíme být v léčbě opatrnější.⁽²⁷⁻³¹⁾

Doporučená antitrombotická perorální léčba po infarktu myokardu:

1. Ihned po stanovení diagnózy akutní infarkt myokardu podat ASA 250–500 mg i. v. nebo 200–400 mg per os.
2. Ihned po stanovení diagnózy akutní infarkt myokardu, plánujeme-li časnou intervenční léčbu, podat clopidogrel 600 mg per os. Neplánujeme-li časnou intervenční léčbu, stačí clopidogrel 300 mg.
3. Udržovací dávka ASA je 100 mg denně trvale.
4. Udržovací dávka clopidogrelu je 75 mg denně po dobu jednoho roku, není-li vysoké riziko krvácení.
5. Vitální indikací je dvojkombinace ASA s clopidogrelem alespoň jeden měsíc po PCI s implantací běžného stentu a šest měsíců po PCI s implantací lékového

stentu. Doporučená délka podávání dvojkombinace po lékovém stentu je jeden rok.

6. Při kontraindikaci ASA je clopidogrel indikován trvale.
7. Trojkombinace ASA 100 mg + clopidogrel + warfarin (INR 2–3) je podávána po dobu jednoho měsíce u nemocných s vysokým rizikem tromboembolie a nízkým rizikem krvácení, byl-li jim implantován v souvislosti s léčbou infarktu stent.
8. Nemocným po infarktu myokardu a po implantaci stentu, s fibrilací síní bez tromboembolické příhody, je podávána dvojkombinace ASA s clopidogrelem jeden měsíc, poté warfarin s ASA nebo s clopidogrelem.
9. Stále se hledá nástupce warfarinu, u kterého nebude nutné monitorovat ukazatele srážlivosti.

Literatura

1. Hirsch J. Guidelines for antithrombotic therapy. 8th ed. Hamilton: BC Decker Inc, 2008:20.
2. Patrono C, Collier B, Dalen JE, et al. Platelet-Active Drugs: The relationships among dose, effectiveness, and side effects. *Chest* 2001;119:395–693.
3. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Prevention of death, myocardial infarction and stroke by antiplatelet therapy in high-risk patients. *Br Med J* 2002;324:71–86.
4. Malý J. Rezistence na kyselinu acetylosalicylovou. *Interv Akut Kardiol* 2005;4:192–3.
5. The Task Force on the use of antiplatelet agents in patients with atherosclerotic cardiovascular disease of the European Society of Cardiology. Expert consensus document on the use of antiplatelet agents. *Eur Heart J* 2004;25:166–81.
6. Bassand JP, Hamm CW, Ardissino D, et al. The Task Force for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes of the European Society of Cardiology. Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2007;28:1598–660.
7. Bělohávek J, Aschermann M. Doporučený postup pro diagnostiku a léčbu akutních koronárních syndromů bez elevací úseků ST na EKG. *Cor Vasa* 2008;50 (Suppl):S7–S23.
8. The Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology: Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2008;29:2909–45.
9. CAPRIE Steering Committee. A randomized, blinded trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996;348:1329–39.
10. Widimský P. Perspektivy protideštičkové léčby: třetí vřadu se směje. *Cor Vasa* 2005;47:123–4.
11. Yusuf S, Zhao F, Mehta ST, et al. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2001;345:494–502.
12. Mehta SR, Yusuf S, Peters RJ, et al. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. *Lancet* 2001;358:527–33.
13. Steinhubl SR, Berger PB, Mann JT III, et al. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002;288:2411–20.
14. Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM, et al. Effect of clopidogrel pretreatment before percutaneous coronary intervention in patients with ST-elevation myocardial infarction treated with fibrinolytics: the PCI-CLARITY study. *JAMA* 2005;294:1224–32.
15. Tejc M, Hlinomaz O. Nová data o clopidogrelu – studie CLARITY-TIMI 28, COMMIT-CCS2 a ARMYDA-2. *Interv Akut Kardiol* 2005;4:154–8.
16. Nguyen TA, Diodati JG, Pharand C. Resistance to clopidogrel: A review of the evidence. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:1157–64.
17. Kumbhani DJ. Tailored clopidogrel loading dose according to platelet reactivity monitoring to prevent stent thrombosis (VASP guided PCI). Presented at AHA 2008. New Orleans. www.cardiosource.com.
18. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2007;357:2001–15.
19. Cannon CP, McCabe CH, Wilcox RG, et al. Oral glycoprotein IIb/IIIa inhibition with orbofiban in patients with unstable coronary syndromes. *Circulation* 2000;102:149–56.
20. The Symphony Investigators. Sibrafin vs Aspirin to yield maximum protection from ischemic heart events post acute coronary syndromes. *Lancet* 2000;355:337–45.
21. Hurlen M, Abdelnoor M, Smith P, et al. Warfarin, aspirin, or both after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2002;347:969–74.
22. Andreotti F, Testa L, Biondi-Zoccai GG, et al. Aspirin plus warfarin compared to aspirin alone after acute coronary syndromes: an updated and comprehensive meta-analysis of 25 307 patients. *Eur Heart J* 2006;27: 519–26.
23. Studenčan M. Akutní koronární syndrom. Košice: Sport Media Group, 2007:145–51.
24. Varvažovský I, Matějka J. Antitrombotická léčba akutních koronárních syndromů. Praha: Galén, 2008:111–62.
25. Agnelli G, Gallus A, Goldhaber SZ, et al, on behalf of the ODIXa-DVT Study Investigators. Treatment of proximal deep-vein thrombosis with the oral direct factor Xa inhibitor rivaroxaban (BAY 59-7939). The ODIXa-DVT (Oral Direct Factor Xa Inhibitor BAY 59-7939 in Patients With Acute Symptomatic Deep-Vein Thrombosis) Study. *Circulation* 2007;116:180–7.
26. Ansell J. Factor Xa or thrombin: is factor Xa a better target? *J Thromb Haemost* 2007;5 Suppl 1:60–4.
27. Gibson CM, Mega JL, Hammett CJ, et al. Anti-Xa therapy to lower cardiovascular events in addition to aspirin with or without thienopyridine therapy in subjects with acute coronary syndrome –TIMI 46 trial. Presented at AHA 2008. New Orleans: www.cardiosource.com.
28. Hirsh J, O'Donnell M, Eikelboom JW. Beyond unfractionated heparin and warfarin: current and future advances. *Circulation* 2007;116:552–60.
29. Eikelboom JW, Weitz JI. A replacement for warfarin. The search continues. *Circulation* 2007;116:552–60.
30. Friedewald VE, Bates ER, Granger CB, Yusuf S, Roberts WC. The Editor's Roundtable: arterial thrombosis and acute coronary syndromes. *Am J Cardiol* 2007;100:974–80.
31. Savelieva I, Bajpai A, Camm AJ. Stroke in atrial fibrillation: update on pathophysiology, new antithrombotic therapies, and evolution of procedures and devices. *Ann Med* 2007;39:371–91.

Došlo do redakce 26. 11. 2008

Přijato 19. 1. 2009