

# Aterotrombóza: antiagregační léčba

Martin Malý

Kardiologické oddělení Kardiovaskulárního centra, Fakultní nemocnice v Motole, Praha, Česká republika

**Adresa:** MUDr. Martin Malý, Ph.D., Kardiologické oddělení Kardiovaskulárního centra, FN v Motole, V úvalu 84, 150 00 Praha 5, Česká republika, e-mail: martin.maly@email.cz

## Úvod

Ateroskleróza a aterotrombóza jsou dvě od sebe neoddělitelné složky jednoho patofyziologického procesu, jehož výsledkem jsou různé stupně postižení (nejen) koronárních tepen – od jejich zúžení až po akutní uzávěr, což je etiopatogenetickým podkladem různých projevů ischemické choroby srdeční. Zatímco samotný proces aterotrombózy v sobě zahrnuje širokou paletu postižení tepenných struktur, aterotrombóza se týká ve své podstatě fyziologické schopnosti krve srážet se při kontaktu se smáčivým povrchem. Proto je léčba jistým způsobem hledáním rovnováhy mezi prevencí tvorby trombu v tepně na straně jedné a mezi systémovými krvácivými komplikacemi na straně druhé. Léky ovlivňující tvorbu trombu lze v zásadě rozdělit na dvě hlavní skupiny – protideštičkové léky (antiagregancia) a léky zasahující do koagulační kaskády (antikoagulancia, resp. antitrombotika). V tomto článku se zaměřuji na popis první skupiny, tedy antiagregancia.

V současné době klinické praxi dominují tři, minimálně částečně komplementární terapeutické skupiny:

- a) inhibitory destičkové cyklooxygenázy-1 (kyselina acetylsalicylová)
- b) inhibitory destičkového receptoru ADP P2Y<sub>12</sub> (ticlopidin, clopidogrel, prasugrel, AZD6140, cangrelor)
- c) inhibitory destičkových glykoproteinů IIb/IIIa (abciximab, tirofiban, eptifibatid)

## Stabilní ischemická choroba srdeční

Řada studií prokázala, že dávka 75–150 mg kyseliny acetylsalicylové denně snižuje celkovou mortalitu, výskyt nefatálního infarktu myokardu a cévní mozkové příhody.<sup>(1)</sup> Poté co byl ticlopidin nahrazen clopidogrelem, který má menší počet nežádoucích účinků, byla provedena u pacientů se stabilní ischemickou chorobou srdeční (ICHS) velká studie CHARISMA (Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischaemic Stabilization, Management and Avoidance), podávající těmto pacientům kombinaci kyseliny acetylsalicylové a clopidogrelu (tzv. duální antiagregace). Výsledek

byl negativní – u nemocných se stabilní ICHS nebyl snížen primární sledovaný ukazatel kardiovaskulární smrti, infarktu myokardu a cévní mozkové příhody. Navíc byla tato kombinace zatížena zvýšeným rizikem krvácení.<sup>(2)</sup> V samotné primární prevenci u asymptomatických jedinců riziko gastrointestinálního krvácení a krvácivých mozkových příhod převažuje nad snížením rizika smrti, nefatálního infarktu a cévní mozkové příhody<sup>(3)</sup> a kyselina acetylsalicylová není celoplošně doporučena jako primární prevence ICHS.

## Akutní koronární syndrom – infarkt myokardu bez elevací úseků ST (NSTEMI)

Několik studií a dvě metaanalýzy<sup>(1,4,5)</sup> prokázaly, že kyselina acetylsalicylová u nemocných s nestabilní anginou pectoris snižuje úmrť, infarkt myokardu a vaskulární příhody o více než 50 %.

Údaje ze studie CURE (Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events) jasně prokázaly, že duální antiagregace kombinací kyseliny acetylsalicylové s clopidogrelem během akutní fáze koronárního syndromu, s následným trváním léčby 9–12 měsíců, významně snižuje kardiovaskulární mortalitu, výskyt nefatálního infarktu myokardu a cévní mozkové příhody.<sup>(6)</sup> Závěry této studie (včetně její intervenční podskupiny PCI-CURE) vedly ke změně evropských doporučení, která dnes doporučují po NSTEMI duální antiagregaci po dobu 12 měsíců.

Postavení blokátorů GP IIb/IIIa se liší podle typu léčby NSTEMI. Zatímco tirofiban a eptifibatid mají své hlavní místo při konzervativní léčbě, při intervenční léčbě je lékem volby abciximab. Ten snižuje jak 30denní mortalitu, tak recidivu infarktu myokardu. To bylo prokázáno ve studiích CAPTURE, ISAR-REACT 2 a TARGET. Zároveň z těchto studií vyplynulo, že aditivní účinek abciximabu k duální antiagregaci je zřetelný ve skupině pacientů s nejvyšším rizikem. U nemocných s nízkým rizikem nemělo podání abciximabu k duální antiagregaci žádný přínos. Tirofiban a eptifibatid lze s výhodou použít tam, kde se plánuje

chirurgická revaskularizace, neboť jejich účinek je reverzibilní (kompetitivní blokáda receptorů IIb/IIIa) a operovat lze přibližně za dvě hodiny od zastavení infuze s těmito látkami. V případě abciximabu (ireverzibilní blokáda) je nutné podat převody krevních destiček.<sup>(4)</sup> Léčbu blokátory GP IIb/IIIa je nutné kombinovat s antikoagulancii (heparin). Na základě studie ACUTY (Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage Strategy) lze inhibitory GP IIb/IIIa s heparinem nahradit bivalirudinem. Zde je nutné předlčení nemocných clopidogrelem. Podle výsledků práce z letošního roku je zřejmé, že při léčbě bivalirudinem se s narůstajícím věkem snižuje riziko krvácení, a tudíž ve vyšších věkových kategoriích u pacientů s NSTEMI je bivalirudin stejně účinný a bezpečnější než kombinací léčba heparinem a inhibitory GP IIb/IIIa.<sup>(7)</sup>

### Akutní koronární syndrom – infarkt myokardu s elevací úseků ST (STEMI)

U pacientů se STEMI je opět základním antiagregačním lékem kyselina acetylsalicylová. Podle Doporučených postupů Evropské kardiologické společnosti pro léčbu STEMI je ve třídě I (důkazy a obecný souhlas ve prospěch léčby či metody, která je přínosná, užitečná a účinná) doporučeno při prvním kontaktu podat intravenózně 250–500 mg s následnou léčbou 75–160 mg denně.<sup>(8)</sup>

Použití clopidogrelu podporují dvě studie (COMMIT-CCS-II, CLARITY-TIMI 28), nicméně obě tyto studie jsou zaměřeny na pacienty léčené trombolýzou. Pro pacienty léčené perkutánní koronární intervencí (PCI) je dlouhodobé užívání clopidogrelu postaveno na analogii patofyziologie s NSTEMI; podle Doporučených postupů Evropské kardiologické společnosti<sup>(8)</sup> je ve třídě doporučení IIa (rozdílné názory, důkazy spíše ve prospěch podání). Vzhledem k tomu, že prakticky 100 % primárních intervencí je spojeno s implantací stentu, je podání clopidogrelu po implantaci „holého“ stentu indikováno jeden měsíc k prevenci subakutní trombózy stentu a podle doporučených postupů je následná doba léčby 12 měsíců v rámci sekundární prevence.

Pokud jde o inhibitory GP IIb/IIIa, tak postavení eptifibatidu a tirofibanu je prozkoumáno daleko méně než u NSTEMI a jejich indikace v Doporučených postupech Evropské kardiologické společnosti je klasifikována jako IIb (rozdílné názory, nízká přesvědčivost důkazů). Podání abciximabu je ve třídě doporučení IIa, pokud je nemocný léčen primární intervencí spolu s implantací stentu, a je založeno na výsledcích studií (RAPPORT, ISAR-2, ADMIRAL, CADILLAC a ACE); nicméně výsledky nejsou natolik přesvědčivé a jednoznačné, aby se podání inhibitorů GP IIb/IIIa dostalo do třídy doporučení I.

### Trombóza stentu a délka duální antiagregace

Tato otázka, vyvolaná hlavně zprávami o pozdní trombóze lékových stentů (nicméně ani „holé“ stenty nejsou prosty pozdní trombózy), je stále předmětem kontroverzí.

Jak dlouho se má po implantaci stentu podávat duální antiagregace je vlastně otázkou, kdy krvácivé komplikace převáží nad protekcí trombotických komplikací. Na takto postavený problém nemáme v současnosti odpověď. Podle doporučených postupů je nezpochybnitelná doživotní léčba nízkou dávkou kyseliny acetylsalicylové (pokud není nutná antikoagulace či není přítomna kontraindikace). Otázkou tedy zůstává, jak dlouho podávat clopidogrel. Doporučená doba podání duální antiagregace po implantaci „holého“ stentu (BMS) je 3–4 týdny podle evropských doporučení<sup>(9)</sup> a 12 měsíců (minimálně jeden měsíc) podle amerických doporučených postupů;<sup>(10)</sup> po implantaci lékového stentu (DES) 9–12 měsíců podle evropských doporučení a minimálně 12 měsíců podle amerických doporučení. Po akutním koronárním syndromu je shoda mezi oběma společnostmi na době podání 12 měsíců. Frekvence pozdní trombózy lékových stentů je přibližně 0,6 % ročně bez tendence k poklesu v čase.<sup>(11)</sup> V zásadě všechny studie s clopidogrelem i jeho nástupcem prasugrelem vykazují stejný závěr pro praxi: čím účinnější lék a čím delší doba podání, tím vyšší riziko krvácivých komplikací.

### Nové blokátory receptoru P2Y<sub>12</sub>

Prasugrel je novým blokátorem receptoru P2Y<sub>12</sub> (který zcela recentně získal certifikát americké FDA) ze skupiny thienopyridinů s daleko rychlejším nástupem účinku než u clopidogrelu. Ve studii TRITON TIMI-38 bylo u nemocných s akutním koronárním syndromem prokázáno, že léčba prasugrelem je účinnější než léčba clopidogrelem (ve smyslu frekvence trombotických komplikací), ale za cenu zvýšeného rizika krvácení.<sup>(12)</sup>

Cangrelor je přímým inhibitorem receptoru P2Y<sub>12</sub>, který nevyžaduje konverzi na aktivní metabolit, a jako jediný je podáván parenterálně v infuzi s poločasem 3–6 minut. Srovnání s clopidogrelem je zatím ve stadiu klinických studií.

AZD6140 je selektivní a reverzibilní inhibitor receptoru P2Y<sub>12</sub>, který v testovacích studiích prokazoval vyšší účinnost a nyní se očekávají výsledky právě skončené studie PLATO, které srovnávají AZD6140 s clopidogrelem.

### Závěr

Antiagregační léčba je jedním z pilířů farmakologické léčby ischemické choroby srdeční. Nezpochybnitelné místo má dlouhodobá (doživotní) léčba nízkou dávkou kyseliny acetylsalicylové. Po akutním koronárním syndromu je doporučena 12měsíční duální antiagregace kyselinou acetylsalicylovou a clopidogrelem. Cenou za účinnější sekundární prevenci duální antiagregací je vyšší výskyt krvácivých komplikací.

Výzkum se zaměřuje na nové inhibitory destičkových receptorů P2Y<sub>12</sub>, které by nevyžadovaly ke svému účinku metabolickou aktivaci, která je patrně zodpovědná za značnou interindividuální citlivost k podanému léku.

## Literatura

1. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trial of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction and stroke in high risk patients. *Br Med J* 2002;324:71–86.
2. Bhatt DL, Fox KA, Hacke W, et al. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med* 2006;354:1706–17.
3. Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2007;14:S1–113.
4. Bassand JP, Hamm CW, Ardissino D, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of non ST segment elevation acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2007;28:1598–660.
5. Patrono C, Bachmann F, Baigent C, et al. Expert consensus document on the use of antiplatelet agents in patients with atherosclerotic cardiovascular disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2004;25:166–81.
6. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, et al, for the Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial Investigators. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2001;345:494–502.
7. Lopes RD, Alexander KP, Manoukian SV, et al. Advanced Age, Antithrombotic Strategy, and Bleeding in Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes. Results From the ACUITY (Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage Strategy) Trial. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:1021–30.
8. The Task Force on the management of ST-elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2008;29:2909–45.
9. The Task Force for Percutaneous Coronary Interventions of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2005;26:804–47.
10. 2007 focused update of the ACC/AHA/SCAI 2005 guideline update for percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:172–209.
11. Daemen J, Wenaweser P, Tsuchida K, et al. Early and late coronary stent thrombosis of sirolimus-eluting and paclitaxel-eluting stents in routine clinical practice: data from a large two-institutional cohort study. *Lancet* 2007;369:667–78.
12. 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.