

Obsah

- 5 doc. MUDr. Jiří Špác, CSc.
Současná antiagregační terapie v praxi
- 14 prof. MUDr. Viera Štvrtinová, PhD.
Claudicatio Intermittens – možnosti ambulantnej liečby
- 22 doc. MUDr. Roman Herzig, Ph.D., FESO
Terapie akutní fáze a sekundární prevence ischemického iktu a tranzitorní ischemické ataky – změny po publikaci doporučení ESO 2008 a 2009
- 31 prof. MUDr. Milan Kriška, DrSc.,
MUDr. Ján Rajec, PhD.,
MUDr. Ján Kriška,
prof. MUDr. Andrej Dukát, CSc.,
MUDr. Ewald Ambrózy,
prof. MUDr. Ján Gajdošík, PhD.
Percepčia rizika pri antiagregačnej preventívnej terapii

Ďakujeme za podporu tohto suplementu



NTC
Pharma



ZENTIVA
Člen skupiny sanofi-aventis

Současná antiagregační terapie v praxi

doc. MUDr. Jiří Špác, CSc.

2. interní klinika LF MU a FN u sv. Anny, Brno

Antiagregační léčba zůstává jedním ze základních sekundárně preventivních léčebných opatření při léčbě komplikací aterosklerózy a musí navazovat na všechny další léčebná opatření. Cílem dalšího výzkumu je učinit tuto léčbu ještě účinnější s menším výskytem vedlejších účinků. Základním protidestičkovým lékem zůstává kyselina acetylsalicylová, která snižuje o čtvrtinu výskyt vážných cévních příhod u nemocných se symptomatickou aterosklerózou. Antagonisté receptorů pro ADP – clopidogrel a ticlopidin – jsou účinnější ve snížení rizika cévních příhod o dalších 10 % při zvýšení ekonomické náročnosti léčby. Kombinace kyseliny acetylsalicylové s antagonisty ADP receptorů je významně účinnější v prevenci trombotických komplikací než jednotlivé protidestičkové léky samotné, nepostradatelná je tato léčba u intervenčních zákroků a po akutních koronárních syndromech. Zatím tuto kombinaci neumíme používat v léčbě akutních cévních mozkových příhod pro větší výskyt krvácení a je méně účinná než antikoagulační léčba v prevenci embolizací u fibrilace síní. Intenzivně probíhá výzkum nových látek spojující vlastnosti protidestičkové a antikoagulační.

Klíčová slova: primární a sekundární prevence ischemické choroby srdeční, antitrombotika.

Contemporary antiplatelet treatment in clinical practice

Antiplatelet treatment remains one of the basic preventive therapeutic measures in treatment of atherosclerosis complications and must be accompanied by all other therapeutic measures. The goal of further research is to make the treatment even more effective with fewer side effects. Acetylsalicylic acid remains a basic antiplatelet medication that decreases the incidence of serious vascular events in patients with symptomatic atherosclerosis by 25 %. ADP receptor antagonists – clopidogrel and ticlopidin – are more effective in decrease of risk of vascular events by another 10 % with an increase of cost of treatment. A combination of acetylsalicylic acid with ADP receptor antagonists is significantly more effective in prevention of thrombotic complications than individual drugs alone, especially important is the combination treatment in interventions and after acute coronary syndromes. So far we do not know how to use the combination in the treatment of acute cerebrovascular events because of increased risk of bleeding and it is less effective than anticoagulation treatment in prevention of cardioembolism in atrial fibrillation. New medications combining properties of antiplatelet and anticoagulation treatment are intensively being developed.

Key words: primary and secondary prevention of ischemic heart disease, antithrombotics.

Via pract., 2010, roč. 7 (S3): 5–13

Úvod

Trombotické komplikace aterosklerotického cévního onemocnění jsou nejčastější příčinou

úmrtí v naší civilizaci. Poškození arteriální cévní stěny spojené s poruchou endoteliální vrstvy (nejčastěji aterosklerotické léze) vedou k lokální

patologické aktivaci hemostázy a léčebný zásah do hemostatických mechanizmů s cílem zabránit akutní tromboze pak může zásadním způsobem ovlivnit morbiditu a mortalitu. Problematika prevence trombotických příhod je aktuální nejen pro internistické obory, ale stejně tak pro obory chirurgické nebo onkologické (16). Cílem antiagregační léčby je zlepšit prognózu nemocných a přitom se vyhnout vedlejším účinkům spojených s dlouhodobou antiagregační terapií.

Hlavním problémem současné antiagregační léčby je stále nedostatečná účinnost chráníci jen relativně menší část nemocných před vznikem akutní cévní příhody, k opakování cévních příhod dochází u 28% léčených nemocných (18). Doposud používané protidestičkové léky ponechávají aktivních mnoho alternativních

cest tvorby trombu a nepostihují hlavní klíčové mechanizmy odpovědné za trombózu (13, 19). Antiagregační léčba je používána „naslepo“ a o její účinnosti se většinou nepřesvědčujeme, dávkování neumíme dosud dobře individuálně řídit ani z hlediska rizik vedlejších účinků ani z hlediska rizika vzniku trombózy (u kterých nemocných použít vyšší dávku a u kterých nemocných stačí nízká dávka). Metod, jak prokázat destičkovou hyperaktivitu a z ní usuzovat na větší schopnost trombogeneze, se v posledních letech objevuje více, ale jejich interpretace je pro komplexnost změn a interakce s endotelem a krevními elementy stále problematická. Prokazuje se, že rezistence k antiagregační léčbě, a tudíž i její neúčinnost může být geneticky ovlivněna a je spojena s horším osudem nemocných (14).

Tabulka 1. Současné možnosti antiagregační terapie u nemocných v našich podmínkách.

Název	Aspirin	Indobufen	Thienopyridiny	Dipyridamol + aspirin	Jiné metody – LMWH
mechanismus	inhibice cyklooxygenázy – působí na trombocyty v portálním oběhu	ireverzibilní účinek	blokáda ADP	zvýšení cAMP	blokáda IIa (trombinu) a Xa
	reverzibilní účinek	ireverzibilní změna ADP receptoru, nutná tvorba aktivního metabolitu v játrech – pomalejší nástup účinku	speciální úprava tablety s pomalým uvolňováním	parenterální aplikace rychlý nástup účinku	
vlastnosti	levný vedlejší účinky	před operací dražší velmi slabý účinek	clopidogrel – vyšší cena	ticlid – vedlejší účinky – pomalý nástup účinku, nelze užít v akutní situaci	neovlivňují výskyt KVS příhod, nestandardní dávka kyseliny acetylsalicylové
dávka	100 mg denně	200 mg 2x denně	75 mg clopidogrelu 1x denně 250 mg ticlidu	25 mg kyseliny acetylsalicylové + 200 mg dipyridamolu	před operací vyšší cena
vysazení	po poslední dávce účinek trvá 5 dní	krátce působící, účinek rychle odezní	účinek trvá 5 dní		krátce působící 1 den

Antiagregační léčba úzce souvisí s účinnou léčbou ostatních rizikových faktorů. V prevenci aterosklerotických komplikací u osob bez aterosklerotické manifestace (tj. v primární prevenci) jsou k antiagregační terapii indikováni nemocní s absolutním rizikem kardiovaskulární příhody vyšším než 1,5%. Od této hranice převládá přínos možná rizika, zejména riziko krvácení. U nemocných v sekundární prevenci nedostatečně kontrolovaná dyslipidemie, hypertenze nebo kouření vytváří protrombogenní stav a zeslabuje účinnost antiagregační léčby. Zvláště důležitá je kombinace hypolipidemik a antiagregačních látek (11). Účinnost antiagregační léčby v sekundární prevenci u kuřáka s nedostatečně léčenou dyslipidemií a hypertenzí je jistě sporná a takového nemocného vystavujeme jen vedlejším účinkům antiagregační léčby.

Protidestičkové léky (antiagregancia)

Důkazy o klinické účinnosti pro chronickou antiagregační léčbu máme v současné době jen pro blokátory tromboxanové cesty – inhibitory cyklooxygenázy – kyselinu acetylsalicylovou (ASA, aspirin), blokátory ADP receptorů – ticlopidin a clopidogrel a pro dipyridamol působící prostřednictvím zvýšení cAMP. Vzájemné srovnání ticlopidinu a clopidogrelu ukazuje větší bezpečnost clopidogrelu (zejména ve výskytu neutropenie) (15).

Primární prevence

Léčba aspirinem byla hodnocena v 5 velkých primárně preventivních studiích celkem u 85 000 osob většinou zahrnujících muže mezi 40–75 lety (**BDS** – British Doctors Study, **PHS** – Physicians Health Study, **TPT** – Thrombosis

Prevention Trial, **HOT** – Hypertension Optimal Treatment trial, **PPP** – Primary Prevention Project) a v studii **WHS** zahrnující ženy (tabulka 2). Přes velký počet nemocných a dlouhou dobu sledování jsou výsledky poněkud kontroverzní, protože nedošlo ke snížení celkové mortality. Aspirin v mužské populaci snižoval riziko nefatálního IM a fatální kardiovaskulární příhody o 28%, ale v některých studiích zvyšoval riziko krvácivé cévní mozkové příhody a krvácení do zažívacího systému. Naproti tomu ve studii WHS u celkem 39 876 žen ve věku 45 let užívajících 100 mg ASA obden a sledovaných 10 let aspirin snižoval ve věkové kategorii pod 65 let výskyt mozkových příhod, ale neovlivnil výskyt srdečního infarktu nebo kardiovaskulárních úmrtí a ve věkové skupině žen nad 65 let snižoval výskyt ischemických srdečních příhod (9).

Ze studií vyplývá, že prospěch antiagregační léčby aspirinem v primární prevenci je zřejmý u nemocných s rizikem vzniku aterosklerotických komplikací více než 10% v následujících 10 letech, tj. na základě rizikové stratifikace počítané podle Framinghamského skóre, zejména u diabetiků či u mužů, hypertoniců nad 50 let s přítomností alespoň jednoho rizikového faktoru aterosklerózy. Clopidogrel v kombinaci s aspirinem byl hodnocen v primární prevenci u osob s řadou rizikových faktorů aterosklerózy ve studii **CHARISMA** (Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management and Avoidance), ale tato kombinace v primárně preventivní podskupině vedla ke zvýšení mortality z 3,8% na 5,4%. Clopidogrel s aspirinem proto v primární prevenci není doporučován.

U nemocných s fibrilací síní a s kontraindikací antikoagulační léčby je jako alternativní postup

Tabulka 2. Design a základná charakteristika 6 štúdií v primárnej prevencii

	Physicians' Health Study (PHS) (1988)	British Doctors' Trial (BDT) (1988)	Thrombosis Prevention Trial (TPT) (1998)	Hypertension Optimal Treatment (HOT) Study (1998)	Hypertension Optimal Treatment Study (1998)	WHS (2005)
počet nemocných	22 071	5 139	5 085	18 790	4 495	39 876
dávka aspirínu	325 mg každý druhý deň	500 mg/denně	75 mg/denně	75 mg/denně	100 mg/denně	100 mg/obden
hodnocená populácia	zdraví muži lekári	zdraví muži lekári	muži s vysokým rizikom ICHS	muži a ženy s hypertenziou	muži a ženy s 1 KVS faktorom	zdravé ženy
věkové rozmezí	40–84	50–78	45–69	50–80	50–80+	průměr 54
zastoupení žen v %	0	0	0	47	57,7	100
délka sledování (roky)	5	6	> 5	4	3,6	10

možno podať aspirín, i keď štúdie **ACTIVE-W**, zisťujúca vplyv kombinovanej protideštičkovej liečby ASA a clopidogrelu oproti warfarínu, bola predčasne ukončená po náboru 6 600 nemocných pro vyšší výskyt cévných príhod vo väčšej s kombinovanou protideštičkovou liečbou oproti väčšej s warfarínom. Nové indikácie aspirínu rozšírené tiež na nemocných s chronickým selháním ledvín v hemodialyzačnom programe, kde je potreba vždy posudzovať individuálne kardiovaskulárne riziko oproti riziku krvácania, ktoré sa u nemocných s selháním ledvín zvyšuje. V primárnej prevencii u starších osôb je k dispozícii len málo dát z randomizovaných štúdií.

Antiagregačná liečba a stabilní formy ischemickej choroby srdca

V liečbe nemocných s chronickými formami ICHS a v rámci sekundárnej prevencie sa doporučuje pokračovať dlhodobou dávkou aspirínu 75–150 mg bez časového obmedzenia, keď dochádza

keď k zníženiu rizika kardiovaskulárnych príhod o 25%. Pri použití tejto dávky je tiež najmenší výskyt vedľajších účinkov. Protideštičková liečba zabráni 36 cévnym príhodám u 1 000 nemocných liečených po dobu 2 rokov po infarkte myokardu a 22 príhodám na 1 000 liečených po dobu 2 rokov u ostatných vysoko rizikových nemocných (s významným poklesom rizika jak u stabilnej anginy pectoris, ischemickej choroby dolných končatín a sínovej fibrilácie) (1). V súčasnej dobe pri použití nových liečebných algoritmov (ACE inhibítory – tiež znižujú tvorbu tromboxánu, betablokátoary a statíny – nelipidové účinky statínov) sa niektorí domnievajú, že priaznivý účinok aspirínu je u stabilných forem ICHS menej vyjadrený. Štúdie **CAPRIE** (Clopidogrel vs Aspirin in Patients at Risk of Ischemic Events) zistila mierne väčšiu účinnosť clopidogrelu 75 mg oproti aspirínu v dávke 325 mg u 19 185 pacientov s anamnézou cévnych mozgových príhod, infarktu myokardu, alebo symptomatickej ischemickej

Trombex®

(klopidogrel)

Hladká cesta životom



SKRÁTENÁ INFORMÁCIA O LIEKU

Trombex 75 mg filmom obalené tablety.

Farmakoterapeutická skupina: inhibítory agregácie trombocytov, s výnimkou heparínu. **ATC kód:** B01AC04.

Zloženie: každá filmom obalená tableta obsahuje 75 mg klopidogrelu (ako clopidogrelumhydrogénsulfátu). **Terapeutické indikácie:** prevencia aterosklerotických príhod: u pacientov po infarkte myokardu (v intervale od niekoľkých dní až do menej ako 35 dní), po ischemickej náhlej cievnej mozgovej príhode (v intervale od 7 dní do menej ako 6 mesiacov) alebo s diagnostikovaným periférnym arteriálnym ochorením. U pacientov s akútnym koronárnym syndrómom: akútny koronárny syndróm bez elevácie ST segmentu (nestabilná angína pectoris alebo non Q-infarkt myokardu), vrátane pacientov podrobujúcich sa zavedeniu stentu po perkutánom koronárnom zákroku, v kombinácii s kyselínou acetylsalicylovou (ASA), akútny infarkt myokardu s eleváciou ST segmentu v kombinácii s ASA u farmakologicky liečených pacientov vhodných na trombolýtickú liečbu. **Dávkovanie: Dospelí a starší pacienti:** Klopidogrel sa má užívať v jednej dennej dávke 75 mg s jedlom alebo nalačno. U pacientov s akútnym koronárnym syndrómom bez elevácie ST segmentu (nestabilná angína pectoris alebo non Q-infarkt myokardu) liečba klopidogrelom sa má začínať jednorazovou nasycovacou dávkou 300 mg a potom sa má pokračovať dávkovaním klopidogrelu 75 mg raz denne (spolu s kyselínou acetylsalicylovou (ASA) v dávke od 75 mg do 325 mg denne). Pri akútnom infarkte myokardu s eleváciou ST segmentu sa má klopidogrel podávať ako jednorazová denná dávka 75 mg s počiatočnou nasycovacou dávkou 300 mg v kombinácii s ASA a s trombolýtikami alebo bez nich. U pacientov starších ako 75 rokov sa klopidogrel má začať podávať bez nasycovacej dávky. **Pediatrickí pacienti:** Účinnosť a bezpečnosť klopidogrelu u detí a mladistvých sa zatiaľ nestanovila. **Poškodenie funkcie obličiek:** U pacientov s poškodením funkcie obličiek sú terapeutické skúsenosti obmedzené. **Poškodenie funkcie pečene:** U pacientov so stredne závažným ochorením pečene, ktorí môžu mať hemoragickú diatézu, sú terapeutické skúsenosti obmedzené. **Kontraindikácie:** Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok. Ťažké poškodenie funkcie pečene. Aktívne patologické krvácanie ako napríklad peptický vred alebo intrakraniálna hemorágia. **Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní:** Vzhľadom na riziko krvácania a nežiaducich hematologických účinkov, musí sa ihneď zväziť vyšetrenie krvného obrazu a/alebo iných vhodných testov, len čo sa v priebehu liečby vyskytnú klinické symptómy svedčiace pre krvácanie. Klopidogrel sa musí podávať s opatnosťou u pacientov so zvýšeným rizikom krvácania po úrazoch, po chirurgických zákrokoch alebo pri iných patologických stavoch a tiež u pacientov, ktorí sú liečení ASA, nesteroidnými protizápalovými liekmi vrátane Cox-2 inhibítorov, heparínom alebo inhibítormi glykoproteínu IIb/IIIa. Súčasné užívanie klopidogrelu s perorálnymi antikoagulantmi sa neodporúča, pretože môže zvýšiť intenzitu krvácania. **Gravidita a laktácia:** Vzhľadom na nedostatok údajov sa užívanie klopidogrelu neodporúča. **Nežiaduce účinky:** klinicky významné nežiaduce účinky: hemoragické a hematologické komplikácie. Krvácanie je najčastejšie hláseným prípadom, najviac prípadov bolo hlásených počas prvého mesiaca liečby. Ďalšie nežiaduce účinky: bolesť hlavy, závraty, parastézie, vertigo, dyspepsia, abdominálna bolesť a diarhoea, nauzea, gastritída, obštipácia, vomitus, gastrický a duodenálny vred, predĺžený čas krvácania a pokles trombocytov, vyrážka, leukopénia, pokles neutrofilov a eozinofílii. **Dostupné balenia:** 30 alebo 90 filmom obalených tabliet balených do fľaš z hnedého skla. **Držiteľ rozhodnutia o registrácii:** Zentiva, k.s., Praha, Česká republika. **Výdaj lieku viazaný na lekárske predpis.** **Pred predpísaním lieku sa oboznáňte s úplným znením Súhrnu charakteristických vlastností lieku.** Dátum poslednej revízie textu SmPC: apríl 2009.

MODERNÁ KVALITNÁ STAROSTLIVOSŤ

Adresa: Zentiva a.s. - Nitrianska 100 - 920 27 Hlohovec - Slovenská republika
Zentiva a.s. - Aupark Tower - Einsteinova 24 - 851 01 Bratislava - Slovenská republika
Tel.: 02 / 33 100 100 - Fax: 02 / 33 199 199 - E-mail: zentiva@zentiva.sk - www.zentiva.sk

ZENTIVA

Člen skupiny sanofi-aventis

choroby dolních končetin. Prospěch z léčby byl ale dosažen za ceny vysokých finančních nákladů. Clopidogrel se jevil jako výhodnější u nemocných s aterosklerotickým postižením cév dolních končetin, u nemocných s cévním postižením mozku, naproti tomu u nemocných po infarktu myokardu nebyl rozdíl mezi aspirinem a clopidogrelem zaznamenán (4). Aspirin zůstává hlavním lékem používaným u stabilních forem ischemické choroby srdeční, clopidogrel je alternativou při alergii k aspirinu. Duální protidestičková léčba aspirin a clopidogrel byla zkoušena ve studii **CHARISMA** u 15 603 stabilních nemocných, ale nebyla účinnější v prevenci cévních příhod a navíc došlo ke zvýšení krvácivých příhod (2). Také u srdečního selhání se sinusovým rytmem bez projevů ischemie není indikovaná antiagregační léčba (20).

Antiagregační léčba po perkutánních koronárních intervencích a akutních koronárních syndromech

U nemocných po prosté balónkové angioplastice bez použití stentů je odpovídající antiagregační léčbou použití aspirinu. V dnešní době je perkutánní koronární intervence (PCI) rutinně spojena s použitím stentů, aby se snížilo riziko restenózy. Monoterapie aspirinem v prevenci trombózy stentu je spojena s vysokým rizikem časně trombózy stentu, proto je nutno používat agresivnější duální antiagregační terapii pomocí aspirinu a thienopyridinového přípravku – nejčastěji clopidogrelu. Podobná situace je i u akutních koronárních syndromů (AKS). Experimentální práce ukazovaly, že kombinace dvou antiagregačních látek působících různými mechanizmy povede k dalšímu snížení výskytu

akutních kardiovaskulárních příhod. Každý nemocný po prodělaném AKS by měl být léčen kombinací clopidogrelu 75 mg a aspirinu v dávce 75–100 mg, pokud není uvažováno o akutní chirurgické revaskularizaci. Optimální délkou kombinací antiagregační léčby u nemocných po AKS bez ST elevací (AKS – NSTEMI) je doba do 9–12 měsíců i déle v závislosti na odhadu pacientova rizika, přičemž maximální účinek lze očekávat v prvních 3 měsících léčby (5).

Kombinace aspirinu a thienopyridinů je také nutná jako prevence subakutní trombózy koronárních stentů po koronární angioplastice. Při použití perkutánní intervence dochází k místnímu poškození cévy s obnažením vysoce trombotického subendotelia a možnosti vzniku místní trombózy. Před provedením PCI se doporučuje podat 80–325 mg aspirinu nejméně 2 hodiny v kombinaci s clopidogrelem nejméně 72 hodin, pokud je to možné. V randomizovaných studiích bylo prokázáno, že užívání aspirinu s thienopyridinovým přípravkem po PCI je nejúčinnější v prevenci subakutní trombózy na nedostatečně endotelizovaném povrchu implantovaných stentů. V případě použití kovových stentů trvá zhojení koronárních tepen v modelové situaci u zvířat zhruba 6–8 týdnů a endotelizace po 6–7 měsíců. Při použití lékových stentů, které omezují proliferativní odpověď cévní stěny a prodlužují dobu hojení v důsledku uvolňování látek s imunosupresivním účinkem, není endotelizace dokončena ani po 40 měsících, a proto také léčba kombinací aspirinu a thienopyridinů je doporučována mnohem delší dobu a tyto nemocní jsou více ohroženi při předčasném vysazení antiagregační terapie (10).

Problémem je, jak postupovat u nemocných, kteří mají některou indikaci antikoagulační

Tabulka 3. Doporučení pro použití clopidogrelu u nemocných léčených perkutánní koronární intervencí (PCI)

Indikace	Počáteční dávka	Časování počáteční dávky	Délka léčby
elektivní PCI s kovovými stenty	300 mg	> 6 hodin před PCI	4 týdny
elektivní PCI s lékovými stenty	300 mg	> 6 hodin před PCI	6–12 měsíců, možná až 2 roky
AKS s IM bez ST elevací	300 mg	při stanovení diagnózy	9–12 měsíců
AKS s IM s elevacemi ST	600 mg	při stanovení diagnózy – první kontakt s lékařem	9–12 měsíců

terapie (např. fibrilaci síní) a musí být léčení antikoagulační terapií. Největší snížení ischemických komplikací je u těchto nemocných při podávání kombinace duální antiagregační terapie (aspirin a clopidogrel) a warfarinu, riziko krvácení je jen mírně vyšší než při užívání antiagregační monoterapie s warfarinem. Léčba s vysazením warfarinu zvyšuje riziko mozkových cévních příhod, vysazení thienopyridinů zase zvyšuje riziko trombózy stentu. Je nutno podávat malé dávky aspirinu 75–80 mg denně a možná i menší, clopidogrel podávat jen po dobu 3 měsíců a pečlivě monitorovat INR. U nemocných léčených warfarinem je potřeba se vyhnout používání lékových stentů.

Sekundární prevence ischemických cévních mozkových příhod

V současné době jsou na základě klinických studií uznávané 4 způsoby antiagregační léčby po ischemických cévních mozkových příhodách (CMP): monoterapie aspirinem, ticlopidinem, clopidogrelem a kombinace s aspirinem a pomalu uvolňovaným dipyridamolem (17). Použití aspirinu v dávce 50–325 mg v sekundární prevenci po CMP vede k relativnímu snížení cévních příhod o 22 %, monoterapie thienopyridiny – ticlopidinem nebo clopidogrelem se zdá dokonce účinnější, ale dražší. Nejlepších výsledků

ve srovnání s monoterapií aspirinem dosahuje kombinace 200 mg pomalu uvolňovaného dipyridamolu s 25 mg aspirinu podávaného 2x denně. Dávka 50 mg aspirinu není standardní pro snížení kardiovaskulární mortality, a proto závěry studií často nejsou mezi kardiology obecně přijímány. Kombinace aspirinu a thienopyridinů se v sekundární prevenci CMP neukázala přínosná pro zvýšení krvácivých komplikací. Studie ukázaly, že na rozdíl od aterosklerózy koronárních nebo končetinových tepen neplatí, že čím účinnější antiagregace, tím větší pokles cévních příhod. Hlavní obava u mozkových příhod je v tom, že razantní antiagregační léčba může vést k prokrvácení ischemického ložiska a přeměně ischemické CMP v hemoragickou (12). Pro nemocné s nízkým rizikem kardiovaskulárních komplikací je vhodná monoterapie aspirinem, u nemocných se středním rizikem bez přítomné ICHS je doporučeno podávání kombinace dipyridamol a aspirin a u nemocných s vysokým rizikem a současně přítomnou ICHS podávání monoterapie thienopyridiny.

Antiagregační léčba a věk

Metaanalýza prokázala snížení výskytu cévních příhod o 4,5 % u vysoce rizikových jedinců nad 65 let, tzn. léčba 20 nemocných po dobu 2 let zabrání 1 cévní příhodě. Je možné, že léčba

Tabulka 4. Argumenty pro a proti antiagregační léčbě u věkové skupiny 65–80 let

pro	proti
absolutní 4,5 % snížení cévních příhod	absolutní 3 % zvýšení rizika GIT krvácení
možné snížení výskytu demence	40 % relativní zvýšení mozkového krvácení
možné snížení výskytu nádorů GIT	zvýšení výskytu anémie

aspirinem zabraňuje také výskytu demence a vzniku karcinomů, na druhé straně ale zvyšuje nebezpečí mozkového krvácení, zvláště u starších osob nad 80 let (3).

Antiagregační léčba a operační výkony

Před většími chirurgickými výkony je lépe antiagregační látky včetně aspirinu na 7–10 dnů před operací vysadit pro obavy z rizika většího per- i pooperačního krvácení. Po vysazení antiagregační léčby je popisován tzv. rebound fenomén se zvýšením destičkové aktivity a agregace a výskytem akutních cévních příhod (6). Zvláště velkým problémem je vysazení duální antiagregační terapie u nemocných s lékovými stenty, kde je vyšší riziko pozdních restenóz (8). Zatím nejsou jasná doporučení, jak u rizikových nemocných postupovat a nemocné se závažným postižením koronárního řečiště a trombogenní nestabilitou ochránit. Je nutno antiagregační efekt aspirinu nahradit působením látky s možností rychlého ukončení léčby před chirurgickým zákrokem. Některá doporučení navrhují léčbu krátce působícími nesteroidními antirevmatiky, např. podávání indobufenu, jehož antiagregační účinnost je ovšem velmi slabá. Na rozdíl od ASA je antiagregační účinek reverzibilní, a tak po 24 hodinách od posledního podání lze operovat.

Jako alternativa tohoto postupu se však častěji doporučuje vzhledem k větší účinnosti a bezpečnosti u rizikových nemocných před operací léčba nízkomolekulárními hepariny (LMWH).

Vedlejší účinky antiagregační léčby

Hlavní vedlejší účinky antiagregační léčby jsou krvácivé komplikace, hlavně krvácení do zažívacího systému a mozkové krvácení. Hlavní faktory, které zvyšují výskyt krvácení, jsou věk, dávka léku, délka léčby a komorbidita – artrózy a bolestivé muskuloskeletální syndromy vedoucí k nekontrolovanému používání nesteroidních antirevmatik, výskyt vředové choroby gastrooduodena v anamnéze, onemocnění ledvin s renální insuficiencí, kouření a nedostatečné zajištění stravy. U thienopyridinů je třeba ze závažných nežádoucích účinků pamatovat na trombocytopenie a neutropenie, nauzeu, zvracení, bolesti v břiše a průjem s vyšším výskytem u ticlidu.

Závěr

Závěrem je možno říci, že aspirin zůstává základním protideštičkovým lékem, je schopen snížit o čtvrtinu výskyt vážných cévních příhod ve skupině nemocných se symptomatickou aterosklerózou, nejlepší z hlediska účinnosti a vedlejších účinků se zdá dávka 100–160 mg denně (7). Antagonisté receptorů pro ADP – clopidogrel a ticlopidin – jsou účinnější ve srovnání s ASA, neboť snižují riziko vaskulárních příhod o dalších 10 %. Kombinace ASA s ticlopidinem a clopidogrelem je významně účinnější v prevenci trombotických komplikací než jednotlivé protideštičkové léky samotné, nepostradatelná je tato léčba u intervenčních zákroků a po akutních koronárních syndromech. Nyní jsou očekávány výsledky probíhajících studií kombinační

protideštičkové léčby v sekundární prevenci aterosklerózy a intenzivně probíhá výzkum nových látek spojujících vlastnosti protideštičkové a antikoagulační.

Práce podpořena výzkumným záměrem MSM0021622402 „Časná diagnostika a léčba kardiiovaskulárních chorob“

Literatura

1. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 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: 1706–1717.
3. Bulpitt CH. Secondary prevention of coronary heart disease in the elderly. *Heart* 2005; 91: 396–400.
4. CAPRIE steering committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. *Lancet* 1996; 348: 1329–1339.
5. Clappers N, Brouwer MA, Verheugt FWA. Antiplatelet treatment for coronary heart disease. *Heart* 2007; 93: 258–265.
6. Collet JP, Montalescot G, Blanchet B, et al. Impact of prior use or recent withdrawal of oral antiplatelet agents on acute coronary syndromes. *Circulation* 2004; 110: 2361–2367.
7. Dalen JE. Aspirin to prevent heart attack and stroke: What's the right dose? *The American Journal of Medicine* 2006; 119: 198–202.
8. Ferrari E, Benhamou M, Cerboni P, Baudouy M. Coronary syndromes following aspirin withdrawal. A special risk for late stent thrombosis. *J Am Coll Cardiol.*, 2005; 45 (3): 456–459.
9. Hayden M, Pignone M, Phillips C, Mulrow C. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events: A summary of the evidence for the US preventive services task force. *Ann Intern Med* 2002; 136: 161–172.
10. Joner M, Finn A, Farb A, Erik K, Mont, Frank D. Kolodgie, Ladich, E. Kutys, R. Skorija, K., Herman K. Gold, and Renu Virmani: Pathology of drug-eluting stents in humans: delayed healing and late thrombotic risk. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 193–202.
11. Lim MJ, Spencer FA, Gore JM, Dabbous OH, Agnelli G, Kline-Rogers EM, DiBenedetto D, Eagle KA, Mehta RH. Impact of com-

bined pharmacologic treatment with clopidogrel and a statin on outcomes of patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: perspectives from a large multinational registry. *European Heart Journal*, 2005; 26 (11): 1063–1069.

12. Lutsep HL. MATCH Results: Implications for the internist. *The American Journal of Medicine*, 2006; 119: 526.
13. Malý J, Pecka M, Dulíček P, Blažek M, Smolej L. Protideštičková léčba. *Vnitřní Léč* 2005; 51 (7&8): 826–832.
14. Matetzky S, Shenkman B, Guetta V, et al. Clopidogrel resistance is associated with increased risk of recurrent atherothrombotic events in patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 2004; 109: 3171–3175.
15. Patrono C, Bachmann F, Baigent C, Bode C, De Caterina R, Charbonnier B, Fitzgerald D, Hirsh J, Husted S, Kvasnicka J, Montalescot G, García Rodríguez LA, Verheugt F, Vermeylen J, Wallentin L. Antiplatelet agents (Expert Consensus Document on the Use of Antiplatelet Agents). *European Heart Journal*, 2004; 25 (2): 166–181.
16. Penka M, Gumulec J. Principy antitrombotické léčby. *Kardiologická revue*, 2004; 4: 142–150.
17. Sacco RL, Adams R, Albers G, Alberts MJ, Benavente O, Furie K, Goldstein LB, Gorelick P, Halperin J, Harbaugh R, Johnston SC, Katzan I, Kelly-Hayes M, Kenton EJ, Marks M, Schwamm LH, Tomsick T. Guidelines for prevention of stroke in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association council on stroke: cosponsored by the council on cardiovascular radiology and intervention: the American Academy of Neurology affirms the value of this guideline. *Stroke*. 2006; 37: 577–617.
18. Souček M, Vítovec J. Studie EVA (EValuation of Atherothrombosis). *Farmakoterapie*, 2005; 4: 394.
19. Špác J, Hlinomaz O. Možnosti dlouhodobé antiagregační léčby na počátku 21. století. *Kardiologické fórum*, 2006; 4 (1): 1–9.
20. Špinar J, Hradec J, Meluzín J, Špác J, Špinarová L, Vítovec J, Lupínek P, Málek I. Doporučení pro diagnostiku a léčbu chronického srdečního selhávání ČKS 2006. *Cor Vasa*, 2007; 49 (1): Kardio K5–K34.

Článek je převzatý z Interní Med. 2008; 10 (2): 69-73.

doc. MUDr. Jiří Špác, CSc.

2. interní klinika LF MU a FN u sv. Anny
Pekařská 53, 656 91 Brno
jiri.spac@fnusa.cz