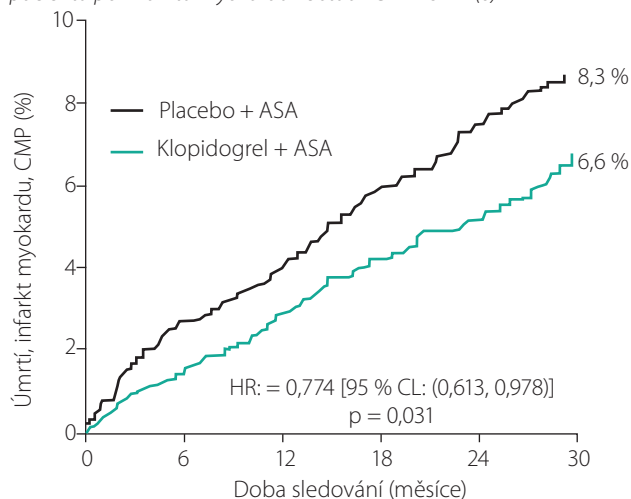


Obr. 3. Vliv DAPT (klopidogrel + ASA) na riziko dalších ischemických příhod u pacientů po infarktu myokardu ve studii CHARISMA (6)



prodělaná cévní příhoda mozková), prospěch z DAPT byl výrazně větší (10,6 % vs. 18,5 %, HR = 0,55; 95% CI 0,33–0,91). Poprvé zde tak byl popsán fenomén většího přínosu agresivnější antitrombotické léčby při větším rozsahu klinicky manifestního aterosklerotického postižení.

Prasugrel má silnější a lépe předpověditelný protidestičkový účinek než clopidogrel. Při použití revaskularizační léčby byl prasugrel účinnější než clopidogrel v prevenci ischemických příhod v prvních 12 měsících po infarktu myokardu. Avšak srovnání léčby prasugrelem a klopidogrelem po dobu 30 měsíců u nemocných po akutní koronární příhodě bez revaskularizační léčby ve studii TRILOGY ukázalo prakticky srovnatelné klinické výsledky. Přestože po roce od ACS začalo být pozorováno numericky méně ischemických příhod při léčbě prasugrelem, rozdíl nedosáhl ani v dalším roce statistické významnosti. Riziko ischemické příhody (HR = 0,96; 95% CI 0,86–1,07) i riziko vážného krvácení (HR = 1,23; 95% CI 0,84–1,81) tak byly po dvou letech od infarktu myokardu prakticky srovnatelné. Dlouhodobá DAPT (delší 12 měsíců) po prodělaném infarktu myokardu je tedy stejně účinná i bezpečná při použití klopidogrelu i prasugrelu (7).

Prodloužení DAPT nad 12 měsíců: kyselina acetylsalicylová a tikagrelor

Tikagrelor byl pro indikaci dlouhodobé DAPT testován ve studii PEGASUS-TIMI 54, která cíleně zařazovala pouze nemocné 1–3 roky po prodělaném infarktu myokardu (8). Kromě prodělaného infarktu myokardu bylo pro zařazení potřeba dalšího rizikového faktoru, za který byl pro účely studie považován věk nad 65 let, léčený diabetes mellitus, další prodělaný infarkt v anamnéze, postižení více koronárních tepen nebo chronická renální insuficience s glomerulární filtrací (GF) pod 60 ml./min. Nebyli zařazováni nemocní se zvýšeným rizikem krvácení (trvalá antikoagulační terapie, krvácení z trávicího traktu v posledních 6 měsících, jakákoliv cévní mozková příhoda v anamnéze). Takto vybraní nemocní byli kromě trvalé léčby kyselinou acetylsalicylovou 75–150 mg denně léčeni dále třemi způsoby: placebem, tikagrelem 2× 90 mg denně nebo tikagrelem 2× 60 mg denně.

Jako nejvýhodnější dlouhodobá strategie u rizikových nemocných po prodělané koronární příhodě se ukázala léčba nižší dávkou tikagreloru

ve spojení s kyselinou acetylsalicylovou. Proti standardní monoterapii ASA bylo prokazatelné snížení všech ischemických příhod o 16 %, dalších infarktů myokardu o 16 % a cévních mozkových příhod o 25 %. Za tento prospěch byla zaplácena daň více než dvojnásobného rizika závažných krvácení, ale nedošlo ke zvýšení krvácení intrakraniálních, ani ke zvýšení krvácení fatálních. Při léčení 10000 nemocných po dobu 1 roku tak zabráníme 42 ischemickým příhodám za cenu vyvolání 31 závažných krvácení. Pokud však nepřerušíme léčbu inhibitory P2Y12 za 12 měsíců po infarktu, a ihned pokračujeme léčbou tikagrelem, potom při stejném riziku krvácivých příhod dosáhneme zásadně vyšší antiischemické účinnosti (7,7 % vs. 9,9 %, HR = 0,73; 95% CI 0,61–0,87). Pokud je léčba tikagrelem zahájena více než rok po skončení DAPT (tedy více než 2 roky po prodělaném infarktu myokardu), potom již není prokazatelný žádný prospěch (9). Nepřerušené pokračování v DAPT tikagrelem ve 12. měsíci po infarktu myokardu se navíc odrazí nejen ve větším snížení všech ischemických příhod, ale odrazí se i ve snížení kardiiovaskulární a dokonce i celkové mortality – celková mortalita je snížena o 20 %, kardiiovaskulární mortalita dokonce o 29 % (10). Zvláštní prospěch potom mají pacienti se sníženou renální funkcí a pacienti s onemocněním periferních tepen (PAD): díky zachované relativní redukci rizika dochází u těchto pacientů k vysokému absolutnímu snížení ischemických příhod. Pacienti s renální insuficiencí mají absolutní pokles ischemických příhod o 2,7 %, zatímco absolutní zvýšení rizika vážných krvácení zůstává stejné jako u ostatních pacientů ve studii (11). Nemocní s PAD mají absolutní pokles rizika ischemických příhod dokonce o 4,1 %, přitom ale nárůst vážných krvácení proti placebo je minimální a činí pouze 0,12 %. K zamezení jedné ischemické příhody tak stačí léčit pouze 25 nemocných, zatímco jednu vážnou krvácivou příhodu navíc u těchto nemocných vyvoláme až při léčení 834 nemocných (12). Evropské doporučené postupy reflektují výsledky této studie a doporučují kombinaci ASA a 2× 60 mg tikagreloru rizikovým nemocným po infarktu myokardu, kteří dobře tolerovali roční DAPT bez krvácivých komplikací (13, 14).

Kombinace antikoagulační a protidestičkové léčby

Myšlenka kombinování protidestičkové a antikoagulační léčby pochází již z konce minulého století. Ve studii WARIS II byli randomizovaně hodnoceni nemocní léčení za 6 týdnů po prodělaném infarktu myokardu warfarinem, kyselinou acetylsalicylovou nebo kombinací obou léků (15). Mortalita všech postupů byla srovnatelná, warfarin byl účinnější kyseliny acetylsalicylové ve snížení rizika infarktu myokardu i cévní příhody mozkové. Kombinace ASA s warfarinem dále snižovala riziko infarktu myokardu, ne však už riziko cévní mozkové příhody. Pravděpodobnost vážného krvácení byla nejmenší při monoterapii ASA, warfarin i kombinace warfarinu s ASA potom zvyšovaly riziko vážného krvácení čtyřnásobně (0,17 % ročně při ASA, 0,68 % při warfarinu a 0,57 % při kombinaci ASA s warfarinem; počet léčených nemocných na vyvolání jednoho vážného krvácení (NNH) byl pro warfarin 200 a pro kombinovanou léčbu 250). Monoterapie warfarinem však měla cílové rozpětí INR 2,8–4,2 (průměr ve studii 2,8), kombinovaná léčba potom INR 2,0–2,5 (průměrné INR ve studii 2,2). Zdá se tedy, že zásadní vliv na riziko krvácení má spíše intenzita antikoagulační léčby než kombinace s kyselinou acetylsalicylovou. Celková mortalita zůstávala přitom ne-