

změněná, kombinace warfarinu s ASA však snižovala u pacientů bez revaskularizační léčby riziko dalšího infarktu myokardu i cévní příhody mozkové o polovinu (16). S rozvojem intervenční léčby akutních koronárních syndromů a s nástupem duální protidestičkové léčby však kombinace antikoagulační léčby s ASA ustoupila načas stranou.

Perorální antikoagulační léky nezávislé na vitamínu K (NOAC) ukázaly při léčbě pacientů s fibrilací síní minimálně stejnou účinnost jako warfarin v ochraně před trombotickými komplikacemi, zároveň ale dokázaly významně snížit výskyt vážných krvácivých komplikací. Záhy po tomto průkazu byly všechny testovány v léčbě nemocných po prodělaném akutním koronárním syndromu s nadějí, že nižší krvácivé riziko umožní bezpečnější kombinaci s protidestičkovou léčbou. Nabízela by se tím možnost využít antiischemický potenciál kombinované antikoagulační a protidestičkové léčby bez podstatného zvýšení rizika krvácení.

Ukázalo se však, že kombinace obvyklých dávek NOAC s protidestičkovou léčbou je spojena s velmi vysokým rizikem vážných krvácení, ať už jde o kombinaci s protidestičkovou monoterapií nebo s DAPT. Pro vysoký výskyt krvácení bylo v indikaci sekundární prevence ACS ukončeno testování dabigatranu ve fázi II po studii RE-DEEM (17). Standardní dávky apixabanu byly klinicky testovány ve studii APPRAISE-2, avšak došlo pouze k nárůstu vážných krvácení bez pozorovatelného snížení rizika ischemických příhod (18).

Při hledání optimální dávky rivaroxabanu do kombinace s DAPT se ve studii fáze II ATLAS ACS-TIMI 46 zdály nadějně spíše nižší dávky léku. Ve studii fáze III ATLAS ACS-TIMI 51 tak byly zvoleny dávky 2x 5 mg a 2x 2,5 mg rivaroxabanu (19). Přidání velmi nízké dávky rivaroxabanu (2x 2,5 mg) k DAPT vedlo k zajímavým výsledkům: primární ukazatel kardiovaskulárního úmrtí, infarktu myokardu a cévní mozkové příhody byl v prvním roce po koronární příhodě snížen o významných 16 %, kardiovaskulární mortalita o 34 % a celková mortalita o 32 %. Takového výsledku bylo dosaženo za cenu trojnásobného zvýšení rizika vážných (1,8 % vs. 0,6 %, HR = 3,46; 95% CI 2,08–5,77) a mozkových krvácení (0,4 % vs. 0,2 %, HR = 2,83; 95% CI 1,02–7,86). Dávka 2x 5 mg rivaroxabanu byla vyřazena z dalšího zkoumání, protože vedla k vyššímu nárůstu vážných krvácení a neměla přitom žádný přínos z hlediska celkové či kardiovaskulární mortality. Je potřeba mít na paměti, že do této studie ke kombinaci s DAPT byli velmi pečlivě vybíráni pacienti s nižším rizikem krvácení (průměrný věk pacientů byl pouze 61 roků a vyloučení byli nemocní s anémií, chronickou renální insuficiencí, po jakékoliv předchozí mozkové příhodě nebo při krvácení z trávicího traktu v posledních 12 měsících). Kombinace nízkých dávek rivaroxabanu a DAPT se potom jako léčebná možnost objevila pouze v evropských doporučených postupech pro léčbu ACS z roku 2015, avšak nebyla nikdy součástí doporučení amerických.

Nadějně výsledky velmi nízkých dávek rivaroxabanu v prvním roce po ACS („vaskulární dávka“) vedly k dalšímu testování v sekundární prevenci aterosklerózy. Do studie COMPASS byli zařazováni již nemocní ve stabilní fázi onemocnění koronárních nebo periferních tepen (20). Průměrná doba od infarktu myokardu do zařazení pacienta byla 71 roku a pouze 5 % nemocných bylo léčeno do 12 měsíců od koronární příhody. Efekt léčby pro skupinu nemocných do 2 let od infarktu myokardu byl na hranici statistické významnosti (primární ukazatel KV úmrtí, infarktu myokardu a cévní mozkové příhody: rivaroxaban 2x 2,5 mg + ASA 49.1218, monoterapie

ASA 67.1205; HR = 0,70; 95% CI 0,48–1,01). Statisticky ale nebyla pozorována významná interakce mezi dobou od infarktu myokardu a výslednou účinností či bezpečností léčby. Protože celkové výsledky studie COMPASS byly robustní (prokazatelná účinnost nízkých dávek rivaroxabanu pro snížení celkové mortality, kardiovaskulární mortality, rizika cévní mozkové příhody, rizika amputace končetiny) při dobré bezpečnosti léčby (zvýšení vážných krvácení o 70 % bez zvýšení krvácení fatálních a intrakraniálních), bude jistě zvažována léčba nízkými dávkami rivaroxabanu i v sekundární prevenci akutních koronárních syndromů.

Jak dál po 12 měsících od akutního koronárního syndromu: protidestičková monoterapie, prodloužená DAPT, nízké dávky rivaroxabanu s ASA?

Pokud pacient dobře toleroval 12měsíční DAPT a pokud jeho ischemické riziko hodnotíme jako zvýšené, budeme vystaveni otázce o způsobu dalšího pokračování antitrombotické léčby. Prvním krokem nutně musí být identifikace pacienta, který z prodloužení léčby bude mít prospěch – tedy takového pacienta, kde prodloužením léčby dokážeme ischemické riziko snížit a zároveň ho neohrozíme zvýšeným rizikem krvácení.

Doporučené postupy pro duální protidestičkovou léčbu (2017) předkládají pro rozhodnutí o prodloužení léčby skórovací systém, který vychází se stejnojmenné studie DAPT (Obr. 4). Výhodou tohoto systému je, že při rozhodování o prodloužení DAPT slučuje údaje o ischemickém i krvácivém riziku konkrétního pacienta. Podle tohoto systému mladší pacienti profitují z prodloužení více, zatímco starší potřebují větší kumulaci ischemického rizika pro dosažení prospěchu z prodloužení léčby. Limitující pro používání tohoto skórovacího systému je ale skutečnost, že DAPT studie zahrnovala pacienty ošetřené PCI (tedy nemocné stabilní i nemocné s ACS), používala pro dlouhodobou léčbu prasugrel a klopidogrel, a prospěch z léčby nebyl prokazatelný při použití lékových stentů II. generace. Použití skórovacího systému DAPT pro všechny nemocné rok po infarktu myokardu je tak nutno považovat za problematické (13).

Obr. 4. Skórovací systém DAPT (13)

Skóre DAPT	
Po 12 měsících nekomplikované DAPT	
Ukončení DAPT po 12 měsících nebo Pokračování DAPT na 30 měsíců	
Věk	
≥ 75	- 2 body
65 < 75	- 1 bod
< 65	0 bodů
aktivní kuřák	+ 1 bod
diabetes mellitus	+ 1 bod
DAPT pro infarkt myokardu	+ 1 bod
PCI nebo infarkt v anamnéze	+ 1 bod
paclitaxelový stent	+ 1 bod
průměr stentu < 3 mm	+ 1 bod
srdeční selhání nebo ejekční frakce pod 30 %	+ 2 body
stent do žilního bypassu	+ 2 body
- 2 až + 10 bodů	
Součet ≥ 2 body → pokračovat v DAPT do 30 měsíců, součet < 2 body → ukončit DAPT	
www.dapstudy.org	