

mají vyšší věk a větší poškození cév (fibrohyalinóza, amyloidová angiopatie) i vyšší riziko ostatních hemoragických komplikací protidestičkové léčby.

### V článku se budeme věnovat některým kontroverzním otázkám protidestičkové léčby po nkiCMP, resp. TIA:

- monoterapie vs. kombinovaná léčba (monoterapie, dvojkombinace a trojkombinace),
- krátkodobá vs dlouhodobá léčba,
- podávat ASA dlouhodobě?
- nkiCMP u pacientů s protidestičkovou léčbou – pokračování nebo změna preexistující léčby?
- cerebrální mikrokrvácení a protidestičková léčba.

## Monoterapie vs. kombinovaná léčba

### Monoterapie

Z nejčastěji používaných protidestičkových přípravků (ASA, klopidogrel a dipyridamol) se v sekundární prevenci nkiCMP v monoterapii používá nejčastěji ASA, méně často klopidogrel. Ve většině zemí se monoterapií pokračuje až po krátkém období duální léčby. Výjimkou jsou britské doporučené postupy, které doporučovaly monoterapii klopidogrelem (75 mg/denně) jak v akutním období po vzniku nkiCMP, resp. TIA, tak i dlouhodobě (3). Dokonce i v nových doporučených postupech publikovaných nedávno trvají na monoterapii – pro změnu ASA v dávkách 300 mg/den po dobu 14 dní a potom doporučují pokračovat v dlouhodobé léčbě (4).

V případě, že pacient netoleruje ASA, nabídne se mu alternativní protidestičková léčba.

Standardně používaná dávka ASA v USA je 325 mg 1x denně, v nových britských doporučených postupech je dávka ASA 300 mg/denně, což je v souladu s výsledky studie publikované nedávno (5).

Ani ASA (podobně jako jiná protidestičková léčiva) nedokáže úplně zabránit vzniku nkiCMP, resp. její recidivě. Kromě toho se zjistilo, že účinek ASA je méně významný než u srdečního infarktu a oproti placebo snižuje riziko recidivy nkiCMP jen o 10–15 %; navíc má také nežádoucí účinky, zejména krvácení do GIT. Dnes už víme, že nejvýznamnější efekt ASA se uplatňuje v prvních týdnech po příhodě a v prvních 6 týdnech snižuje riziko recidivy až o 60 % (6), jak uvedeme níže. ASA si nadále zachovává vedoucí pozici v protidestičkové léčbě nkiCMP kromě Velké Británie také v USA. Ve Francii je oficiálním stanoviskem kritického farmakoterapeutického časopisu *Prescrire International* tvrzení, že ASA v monoterapii zůstává nadále lékem první volby (7).

V monoterapii lze použít i klopidogrel, používá se však zatím v této indikaci méně často.

Tiklopidin se dnes používá výjimečně vzhledem k jeho nežádoucím účinkům (průjem, neutropenie) a byl nahrazen klopidogrelem.

Podobně dipyridamol se používá jen v kombinaci s ASA a nemá lepší účinnost než samotná ASA. Nepříjemným nežádoucím účinkem dipyridamolu jsou bolesti hlavy, které často zapříčiňují ukončení léčby. Podle vyjádření Státního ústavu pro kontrolu léčiv není v současnosti v ČR registrován žádný přípravek obsahující dipyridamol.

Prasugrel se podává jen v kardiologických indikacích (spolu s ASA), u nkiCMP v současnosti probíhají klinické studie.

V Asii se používá cilostazol. Selektivně inhibuje fosfodiesterázu 3 A, což nejméně dvěma různými mechanismy vede k inhibici aktivity destiček (8). Kromě toho zlepšuje endoteliální funkci a zabraňuje proliferaci svalových buněk tepen. Po rozpačitých výsledcích před léty se dnes jeho příznivý efekt v léčbě pokládá za prokázáný (9). Cilostazol snižuje kardiovaskulární riziko méně než ASA, na druhé straně je považován za bezpečnější. Byl zkoušen v monoterapii i v kombinaci s ASA. Pro zavedení do léčby v Evropě jsou potřebné adekvátní populační klinické studie. V USA je registrován od roku 1999 jen pro léčbu ischemické choroby dolních končetin (ICHDK) a v jiné indikaci nebyl FDA povolen. U nás je dostupný jen pro léčbu ICHDK ve zvláštním režimu.

### Dvojkombinace

Ve snaze zvýšit účinnost léčby se antiagregancia začala kombinovat. Cílem bylo využít různých mechanismů účinku jednotlivých léčiv a jejich vlivem na trombocyty zvýšit účinnost léčby. Následně bylo provedeno několik klinických studií, které potvrzovaly významnější snížení kardiovaskulárního rizika u kombinované léčby v porovnání s monoterapií ASA.

Účinnost dipyridamolu v prevenci nkiCMP byla prokázána ve studiích ESPS-2 (10) a ESPRIT (11). V obou studiích byla testována kombinace dipyridamol + ASA, která byla účinnější než samotná ASA. Zatímco ve studii ESPS-2 kombinace snižovala riziko nkiCMP v porovnání s placebem o výrazných 37 % (samotná ASA o 18 % a dipyridamol o 16 %) a autoři mluvili o aditivním efektu kombinace, ve studii ESPRIT byl výsledek lepší pro kombinaci, ale rozdíl ve sledovaném kompozitním ukazateli byl už malý (u kombinované léčby 13 %, u samotné ASA 16 %), viz podrobná statistika v tab. 1. Kromě toho, ve skupině s dipyridamolem 33 % pacientů předčasně ukončilo léčbu. Podstatným nedostatkem studií je fakt, že doba zařazování pacientů po nkiCMP, resp. TIA, byla až do 1 měsíce, nebyla tedy hodnocena kritická doba, kdy k recidivám dochází nejčastěji. Ve studii PROFESS (12) již žádná výhoda kombinace ASA + dipyridamol nebyla prokázána. Také kombinace klopidogrel + dipyridamol neprokázala žádné výhody oproti léčbě klopidogrelem samotným (13).

Ze starších klinických studií s ASA a klopidogrelem se za nejvýznamnější pokládá CHARISMA (14). Studie neprokázala vyšší účinnost kombinované léčby (ASA + klopidogrel) v porovnání s monoterapií ASA v primárních ukazatelích. O něco lepší výsledek byl zjištěn při analýze podskupiny pacientů se symptomatickou atherotrombózou. Závažné hemoragické komplikace se v obou skupinách v celé studii statisticky nelišily.

Novější studie CHANCE (15) a POINT (16) potvrdily lepší účinnost duální léčby, která snižovala riziko recidivy nkiCMP kolem 30 % ve sledovaném období 90 dnů. Vstupní kritéria pro zařazení do studie byla v obou studiích stejná: pacienti s TIA s vysokým rizikem recidivy nebo tzv. „minor stroke“ (skóre 3 a méně NIHSS). Negativním důsledkem kombinované léčby bylo zvýšení počtu závažných krvácení, které ve studii POINT bylo 2,3x vyšší v porovnání se skupinou léčenou monoterapií ASA. Studie CHANCE byla provedena v Číně, studie POINT, která ji kopírovala, byla provedena u západní populace (82,8 % pacientů pocházelo z USA). Lišila se delší dobou léčby (90 dnů místo 21 dnů),