

ANTIAGREGAČNÍ LÉČBA A POTAHOVANÉ STENTY V ROCE 2007

J. Špínar, J. Vitovec

Souhrn

Antiagregační léčba je dnes základem léčby po intervenčním zákroku, především v koronárním řečišti, s implantací i bez implantace stentu. Určitou obezřetnost vyvolaly výsledky studie CHARISMA. Studie sledovala nemocné s prokázaným kardiovaskulárním onemocněním (sekundární prevence) nebo s vysokým kardiovaskulárním rizikem (primární prevence). Přidání klopidogrelu ke standardní léčbě kyselinou acetylsalicylovou (ASA) nevedlo ke zlepšení prognózy. Výskyt primárního cíle – první infarkt myokardu, cévní mozková příhoda a kardiovaskulární úmrtí – byl obdobný v obou skupinách, pouze v sekundární prevenci byl pokles primárního cíle po přidání klopidogrelu ze 7,9 % na 6,9 % ($p = 0,046$). Celý rok 2006 byl poznamenán diskusí o bezpečnosti potahovaných stentů (DES) a o nutné délce antiagregační terapie po jejich implantaci. Začátkem roku 2007 se pak objevují registry z různých zemí, které ukazují na častější výskyt trombózy a úmrtí u nemocných s DES. Vysvětlení tohoto překvapivého nálezu je dáváno do souvislosti s předčasně ukončenou duální antiagregací (ASA + klopidogrel). Uvádíme oficiální stanovisko Evropské kardiologické společnosti, Americké kardiologické společnosti i Ministerstva zdravotnictví ČR pro antiagregační léčbu v roce 2007.

Klíčová slova

ASA – klopidogrel – mortalita – krvácení – trombóza

Summary

Antiaggregation treatment and drug coated stents in 2007. Antiaggregation treatment is the basis for therapy after surgical intervention, especially in the coronary system, with or without stent implant. The results of the CHARISMA study raised a certain amount of caution. The study monitored patients with proven cardiovascular disease (secondary prevention) or with a high cardiovascular risk (primary prevention). The addition of clopidogrel to standard treatment by acetylsalicylic acid (ASA) did not improve the prognosis. The occurrence of the primary objective – the 1st myocardial infarction, cerebrovascular event and cardiovascular death – was similar in both the groups, and the only decrease recorded was from 7.9 % to 6.9 % ($p = 0.046$) in the secondary prevention primary objective. The entire year 2006 was marked by the discussion about the safety of coated stents (DES) and about the necessary length of antiaggregation therapy after their implantation. In early 2007, registers from different countries occurred pointing to higher rates of thromboses and deaths in patients with DES. The explanation for this surprising finding is linked with premature discontinuation of dual antiaggregation (ASA + clopidogrel). We provide the official stand of the European Society of Cardiology, American Heart Association and the Ministry of Health of the Czech Republic concerning antiaggregation treatment in 2007.

Keywords

ASA – clopidogrel – mortality – bleeding – thrombosis

- Kombinace ASA s jinými protidestičkovými léky (thienopyridiny, antagonisté GPIIb/IIIa) je pro některé nemocné výhodná.

Hlavním problémem dnešní antiagregační léčby je stále nedostatečná účinnost chránič před vznikem akutních cévních příhod, které se i přes léčbu opakují.

Antiagregační léčba a potahované stenty v roce 2007

Studie CHARISMA měla za cíl u 15 603 nemocných s prokázaným kardiovaskulárním onemocněním a/nebo s vysokým rizikem kardiovaskulárních komplikací ukázat, že duální antiagregační léčba klopidogrel 75 mg + ASA je účinnější než placebo + ASA. Pacienti byli sledováni průměrně po dobu 28 měsíců [3,4].

Tab. 1 dokumentuje vynikající léčbu nemocných již při randomizaci, více než 90 % osob v obou větvích mělo blokátor systému renin-angiotenzin-aldosteron, 55 % betablokátor a 77 % statin.

Hlavní výsledky ukazuje tab. 2; mezi oběma skupinami jsou jen minimální rozdíly.

Z tab. 2 je patrné, že výskyt primárního cíle (první infarkt myokardu, první cévní mozková příhoda a/nebo kardiovaskulární úmrtí) byl v obou skupinách prakticky stejný. Sekundární cíl, který navíc zahrnoval hospitalizace z kardiovaskulárních příčin, byl na hranici statistické významnosti nižší při léčbě klopidogrelem + ASA než placebo + ASA. Procento závažného krvácení bylo velmi nízké a rozdíl byl statisticky nevýznamný.

Výskyt primárního cíle u nemocných v sekundární prevenci byl 6,9 % při léčbě klopidogrel + ASA a 7,9 % při léčbě samotným ASA ($p = 0,046$). Výskyt krvácení (GUSTO definice) v sekundární prevenci byl 1,6 % vs 1,4 % ($p = 0,39$).

Úvod

Snaha objektivizovat vliv protidestičkové léčby u nemocných s vysokým rizikem arteriálních uzávěrů je obsažena v řadě prací. Výsledky byly opakovaně shrnuty v publikacích: Antithrombotic Trialists' Collaboration [1,2].

Z uvedených publikací vyplývají tyto závěry:

- Protidestičková léčba je vhodná u většiny rizikových nemocných.
- Protidestičková léčba snižuje výskyt závažných cévních příhod u rizikových nemocných, snižuje výskyt srdečního infarktu, nefatálních

mozkových příhod, přechodných ischemických atak, nestabilní anginy pectoris a obliterující aterosklerózy tepen dolních končetin. Dále snižuje rizika embolie při fibrilaci síní a cévních uzávěrů u nemocných s vysokým KV-rizikem.

- Protidestičková léčba se má podávat dlouhodobě (doživotně).
- Kyselina acetylsalicylová (ASA) v nízké dávce (75–150 mg/denně) je stejně (více) účinná jako (než) vysoké dávky ASA.
- Antagonisté ADP-receptorů (thienopyridiny) se ukazují účinnějšími než ASA.

Tab. 1. Doprovodná medikace ve studii CHARISMA.

léčba	klopidogrel (n = 7 802)	placebo (n = 7 801)	
	počet nemocných (%)		
ASA	7 775 (99,7)	7 777 (99,7)	NS
studijní medikace	7 775 (99,7)	7 777 (99,7)	NS
otevřeně klopidogrel	773 (9,9)	814 (10,4)	NS
diuretika	3 757 (48,2)	3 671 (47,1)	NS
nitráty	1 812 (23,2)	1 877 (24,1)	NS
Ca antagonisté	2 866 (36,7)	2 879 (36,9)	NS
betablokátory	4 292 (55,0)	4 344 (55,7)	NS
All-antagonisté	1 990 (25,5)	2 020 (25,9)	NS
ACE-inhibitory	4 994 (64,0)	5 036 (64,3)	NS
statiny	5 991 (76,8)	6 001 (76,9)	NS
fibráty	678 (8,7)	654 (8,4)	NS

Tab. 2. Hlavní výsledky studie CHARISMA.

účinnost	klopidogrel (n = 7 802)	placebo (n = 7 801)	P
	počet nemocných (%)		
primární cíl (první IM, CMP nebo kardiovaskulární úmrtí)	534 (6,8)	573 (7,3)	0,22
úmrtí z jakékoliv příčiny	371 (4,8)	374 (4,8)	0,90
úmrtí z kardiovaskulární příčiny	238 (3,1)	229 (2,9)	0,68
nefatální infarkt myokardu	147 (1,9)	159 (2,0)	0,48
nefatální ischemická CMP	132 (1,7)	160 (2,1)	0,10
nefatální jakákoliv CMP	149 (1,9)	185 (2,4)	0,05
sekundární cíl (primární cíl nebo hospitalizace pro kardiovaskulární důvody)	1 301 (16,7)	1 395 (17,9)	0,04
hospitalizace pro AP, ischemii či revaskularizaci	866 (11,1)	957 (12,3)	0,02
bezpečnost			
závažné krvácení	130 (1,7)	104 (1,3)	0,09
smrtelné krvácení	26 (0,3)	17 (0,2)	0,17
mozkové krvácení	26 (0,3)	27 (0,3)	0,89
větší krvácení	164 (2,1)	101 (1,3)	0,001

Tab. 3. CYPHER (DES se sirolimem) studie.

	RAVEL	SIRIUS	C SIRIUS	E SIRIUS
počet nemocných	238	1 058	238	238
délka sledování 4 roky (%)	94,2	96,8	98	97,1
délka léze (mm)	< 18	15–30	15–32	15–32
délka léčby klopidogrelem (měsíce)	2	3	2	2

Tab. 4. Výsledky studií CYPHER (DES vs BMS).

	Cypher (%)	kovový stent %
celkové úmrtí	6,7	5,4
kardiální úmrtí	3,6	2,8
nekardiální úmrtí	3,3	2,6
infarkt myokardu	6,4	6,2
trombóza ve stentu	3,6	3,3

Tab. 5. TAXUS (DES potahovaný paklitaxelem) studie.

	TAXUS I	TAXUS II	TAXUS IV	TAXUS V
počet nemocných	61	266	1 314	1 156
délka sledování (roky)	5	4	4	2
délka léze (mm)	≤ 12	10–12	10–28	10–46
maximum stentů na lézi	1	1	2	2

Na kongresu American Colleague of Cardiology v březnu roku 2007 byly prezentovány některé další výsledky studie CHARISMA. U pacientů s prokázaným infarktem myokardu (n = 3 846) byl výskyt primárního cíle 6 % při duální terapii a 8 % při samotné ASA (RRR 22,6 %, p = 0,031), u nemocných bez prokázaného IM byl výskyt v obou skupinách kolem 6 %, mírně v neprospěch klopidogrelu (RRR = -10,3 %, p = 0,593). Nebylo dosud publikováno, zda se na těchto výsledcích mohl odrazit i fakt, zda nemocný měl či neměl implantován stent a případně jaký – tzv. kovový (BMS) či pokrývaný (DES).

Metaanalýza vhodnosti a nevhodnosti DES provedla FDA Advisory Board a vydala ji jako samostatnou publikaci [5]. Výsledky ukazují tab. 3–6.

Výše uvedené studie tedy neukazují žádný rozdíl v klinických parametrech mezi BMS a DES, v některých parametrech, především trombóze ve stentu se BMS zdají být dokonce výhodnější.

Registr ARRIVE (se stenty TAXUS) ukázal, že duální antiagregační terapie ASA a klopidogrel byla v mnoha případech používána déle než doporučených 6 měsíců. Klopidogrel užívalo 97,9 % nemocných při propuštění, 97,5 % nemocných 30. den, 90,3 % nemocných 6. měsíc, 70,1 % nemocných 12. měsíc a 58,5 % nemocných ještě po 2 letech.

BASKET LATE studie sledovala 746 nemocných randomizovaných 2 : 1 k léčbě pokrývaným a kovovým stentem. Výskyt trombózy byl 2krát vyšší u pokrývaných stentů (2,6 % versus 1,3 %) [6].

Švédský registr zahrnující nemocné s koronární angioplastikou v letech 2003–2005 a současně zavedení 60 000 stentů ukázal u nemocných s DES vyšší výskyt mortality asi o 0,5 %/rok a vyšší výskyt kombinovaného cíle mortality a infarkt myokardu asi o 1,0 %/rok [7].

Avšak na ACC 2007 byl přednesen registr Western Denmark Heart Registr z oblasti západního Dánska s asi 3 miliony obyvatel, který byl proveden ve 3 intervenčních centrech s vysokým podílem implantace stentů [8]. Duální

Tab. 6. Výsledky studií TAXUS (DES vs BMS).

	Taxus (%)	kovový stent %
celkové úmrtí	7,1	7,4
kardiální úmrtí	2,7	3,1
nekardiální úmrtí	4,5	4,4
infarkt myokardu	6,9	6,4
trombóza ve stentu	1,3	0,8

Tab. 7. Charakteristika nemocných v dánském registru intervenčních zákroků se stenty.

	BMS	DES	P
počet (n)	8 847	3 548	
věk (roky)	64,2	61,7	0,001
muži (%)	72,1	72,3	NS
DM (%)	9,9	15,6	0,001
hypertenze (%)	34,6	40	0,001
hypolipidemika (%)	37,6	49,6	0,001
předchozí CABG	5,5	6,8	0,003
předchozí PCI (%)	8,4	9,8	0,006
předchozí IM (%)	26,4	22,8	0,001

léčba byla podávána 12 měsíců a doba sledování byla 15 měsíců po PCI. Charakteristiku souboru ukazuje tab. 7 a výsledky tab. 8.

Proč jsou tak zásadní rozdíly mezi registry dvou severovýchodních zemí? Dánský registr zahrnuje pouze 3 pracoviště s velkou zkušeností s intervenční kardiologií a v duální antiagregaci pokračují 12 měsíců po zákroku. Výsledky s DES jsou tak výrazně lepší. Po ukončení duální antiagregace byl do 3 měsíců výskyt trombózy u DES 10krát větší. Švédský registr zahrnul mnoho center, kde některá mají jen malý počet výkonů a délka antiagregace byla významně kratší.

Výsledky studií, epidemiologických průzkumů a zvyšující se počet informací vedou ke stále se měnícím doporučením pro užívání antiagregační terapie. Mnozí lékaři v USA dnes doporučují léčbu klopidogrelem po DES po celý život (New York Times, 31. 3. 2007), protože tuto léčbu tak cítí [9]. Důkazy však chybí. Evropská kardiologická společnost svá poslední doporučení písemně vydala v roce 2005. Tato doporučení pro klopidogrel jsou uvedena v tab. 9 [10].

Tato doporučení pak ESC upravuje v březnu 2006 tiskovým prohlášením: „Protože výsledky studie CHARISMA neukázaly všeobecný prospěch z kombinace klopidogrel a ASA v dlouhodobé léčbě nemocných se stabilním cévním onemocněním a v primární prevenci dokonce i možnost poškození nemocného, ESC doporu-

Tab. 8. Výsledky dánského registru intervenčních zákroků se stenty.

	BMS	DES	P
možná a potvrzená trombóza ve stentu	2,15	1,80	0,57 = NS
infarkt myokardu	3,0	3,2	0,36 = NS
definitivní trombóza ve stentu	0,63	0,65	0,76 = NS
trombóza ve stentu 12.-15. měsíc	0,009	0,09	0,029
mortalita	6,2	4,4	0,29 = NS

Tab. 9. Doporučení Evropské kardiologické společnosti z roku 2005 pro klopidogrel.

indikace	dávka a délka	úroveň znalostí
předléčení před PTCA u stabilní ICHS	300 mg minimálně 6 hod před zákrokem, nejlépe 24 hod před zákrokem	IC
předléčení u primární PTCA u STEMI nebo odložené u non STEMI nebo u nahodilé u stabilní ICHS	600 mg při 1. kontaktu	IC
po kovovém stentu	3–4 týdny	IA
po cévní brachyterapii	12 měsíců	IC
po pokrývaném stentu	6–12 měsíců	IC
po non STEMI	9–12 měsíců	IB

Poznámka: Pro dlouhodobou léčbu je nejčastěji doporučována dávka 75 mg.

Tab. 10. AHA/ACC doporučení pro léčbu CMP – 2004, ICHS – 2005 a ICHDKK – 2006 (www.acc.org).

indikace	dávka a délka	úroveň znalostí
ischemická CMP	klopidogrel 75 mg bez ASA jako iniciální léčba	IA
nestabilní angina pectoris, non-ST-elevace IM bez PTCA	při přijetí ihned 9 měsíců	IAIB
nestabilní angina pectoris, non-ST-elevace IM s PTCA a s či bez stentu	1 měsíc 9 měsíců (u nemocných bez rizika krvácení)	IAIB
ischemická choroba dolních končetin	v kombinaci s ASA, délka a dávka neuvedena	IB
před bypassevou operací	5–7 dní před zákrokem vysadit klopidogrel	IC

čuje duální antiagregaci do léčby 1 rok po akutním koronárním syndromu bez ST elevací a nejméně 6 měsíců po stentu. Pacienti, kteří užívají klopidogrel (Plavix), nemají ukončit tuto léčbu bez konzultace s lékařem. Pacienti, kteří ukončí léčbu bez doporučení lékaře, se mohou vystavovat velkému nebezpečí možné trombózy stentu.“

Americká doporučení se zabývají i periferním cévním postižením (tab. 10).

Kategorizační komise Ministerstva zdravotnictví České republiky od 1. 4. 2007 uvádí:

Klopidogrel předepisuje internista, kardiolog nebo neurolog:

- v prevenci recidivy koronární příhody u nemocných s akutním koronárním syndromem bez elevace ST (nestabilní angina pectoris či infarkt myokardu bez elevace ST) po dobu 6 měsíců;
- po intravaskulárních intervencích s vysokým rizikem trombózy (implantace stentu, rotablace, endarterektomie, přímá koronární angioplastika a angioplastika magistrálních tepen) obvykle v kombinaci s kyselinou acetylsalicylovou (ASA) po dobu 1 měsíce či u tzv. pota-hovaných stentů uvolňujících sirolimus či paklitaxel po dobu 6 měsíců.

Závěr

V současné době většina nemocných v České republice ošetřených BMS či DES odchází z kardiologického pracoviště s kyselinou acetylsalicylovou (100 mg) v kombinaci s klopidogrelem (75 mg). Doporučená délka podávání se může lišit podle jednotlivých pracovišť, obvykle jsou to 3 měsíce po BMS a 9 měsíců po DES, pak pokračuje již jen monoterapie ASA.

Z výše uvedených faktů vyplývá, že budoucnost duální antiagregační terapie je úzce spojena s budoucností DES. Dnes jsou ve Spojených státech amerických DES implantovány asi v 90 % a BMS v 10 %. V České republice je situace obrácená a BMS tvoří asi 90 % a DES 10 %. Která z obou zemí zvolila správný přístup, ukáže až budoucnost. Každopádně u nemocného s DES by duální antiagregační terapie měla být dlouhodobá a možná doživotní.

Literatura

1. Antithrombotics Trialists' Collaboration. Collaborative metaanalysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction and stroke in high risk patients. *BMJ* 1999; 318: 759–764.
2. 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.
3. Bhat DL, Fox KA, Hacke W et al. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *NEJM* 2006; 354: 1706–1717.
4. Pfeffer MA, Jarcho JA. The charisma subgroups and the subgroups of CHARISMA. *NEJM* 2006; 354: 1744–1746.
5. Popma JJ, Weiner B, Cowley Mj et al. FDA Advisory Panel on the safety and efficacy of drug eluting stents. www.fda.gov/ohrms/dockets/ac
6. Pfister M, Bruner L, Buser P et al. Late clinical events after clopidogrel discontinuation may limit the benefit of drug eluting stents an observational study of drug eluting versus bare metal stents. *JACC* 2006; 48: 88–91.

7. Schuman M. Debating the risk of drug eluting stents. *NEJM* 2007; 356(4): 325–328.
8. Western Denmark Heart Registr, i2 Summit ACC 2007.
9. Grines CL, Bonow RO, Casey DE jr et al. Prevention of Premature Discontinuation of Dual Antiplatelet Therapy in Patients With Coronary Artery Stents. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 734–739.
10. Silber S, Albertson P, Aviles F et al. Guidelines for percutaneous coronary interventions. *Eur Heart J* 2005; 26: 804–847.

Doručeno do redakce 6. 4. 2007

Přijato k otištění po recenzi 15. 9. 2007

prof. MUDr. Jindřich Špinar, CSc., FESC¹
prof. MUDr. Jiří Vítovec, CSc., FESC²

¹Interní kardiologická klinika LF MU a FN Brno,
pracoviště Bohunice

²I. interní kardiologická klinika LF MU

a FN U svaté Anny, Brno

jspinar@fnbrno.cz

POZVÁNKA NA SEMINÁŘ

BRNO, 22. ledna 2008 – Wannieck Gallery, Ve Vaňkovce 2, Brno

PRAHA, 24. ledna 2008 – Autoklub, Opletalova 29, Praha 1

3. cyklus seminářů:

CO JE NOVÉHO NA CESTĚ OD OBEZITY PŘES DIABEZITU PO KARDIABETES

tentokrát na téma

KARDIABETES

Přednášející:

prof. MUDr. Jindřiška Perušičová, DrSc., prof. MUDr. Richard Češka, CSc., prof. MUDr. Aleš Linhart, DrSc.
doc. MUDr. Miroslav Souček, CSc., prof. MUDr. Jan Škrha, DrSc.

Pořádá:

Diabetologické centrum Interní kliniky FN v Motole a 2. LF UK Praha

Přednosta: prof. MUDr. Milan Kvapil, CSc.

Odborný garant a organizátor:

prof. MUDr. Jindřiška Perušičová, DrSc.

Informace (příhlášku) najdete na www.gsymposion.cz