



Antiagregace a Antikoagulace v Kardiologii

Předatestační kurz 4/2019

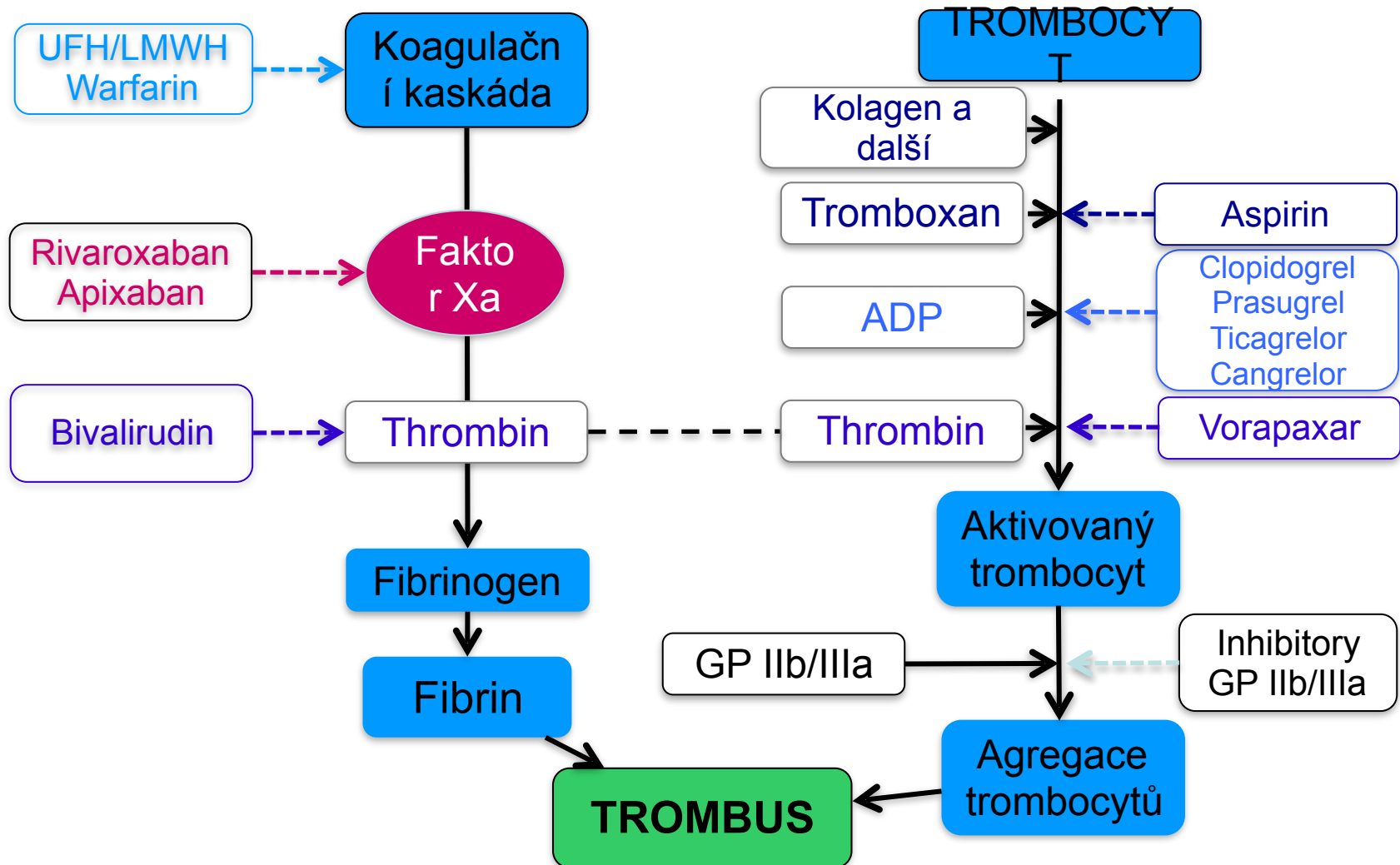
Antitrombotická léčba

1. Antiagregační léčba
2. Antikoagulační léčba

ANTITROMBOTICKÁ LÉČBA

ANTIKOAGULAČNÍ LÉKY

PROTIDESTIČKOVÉ LÉKY

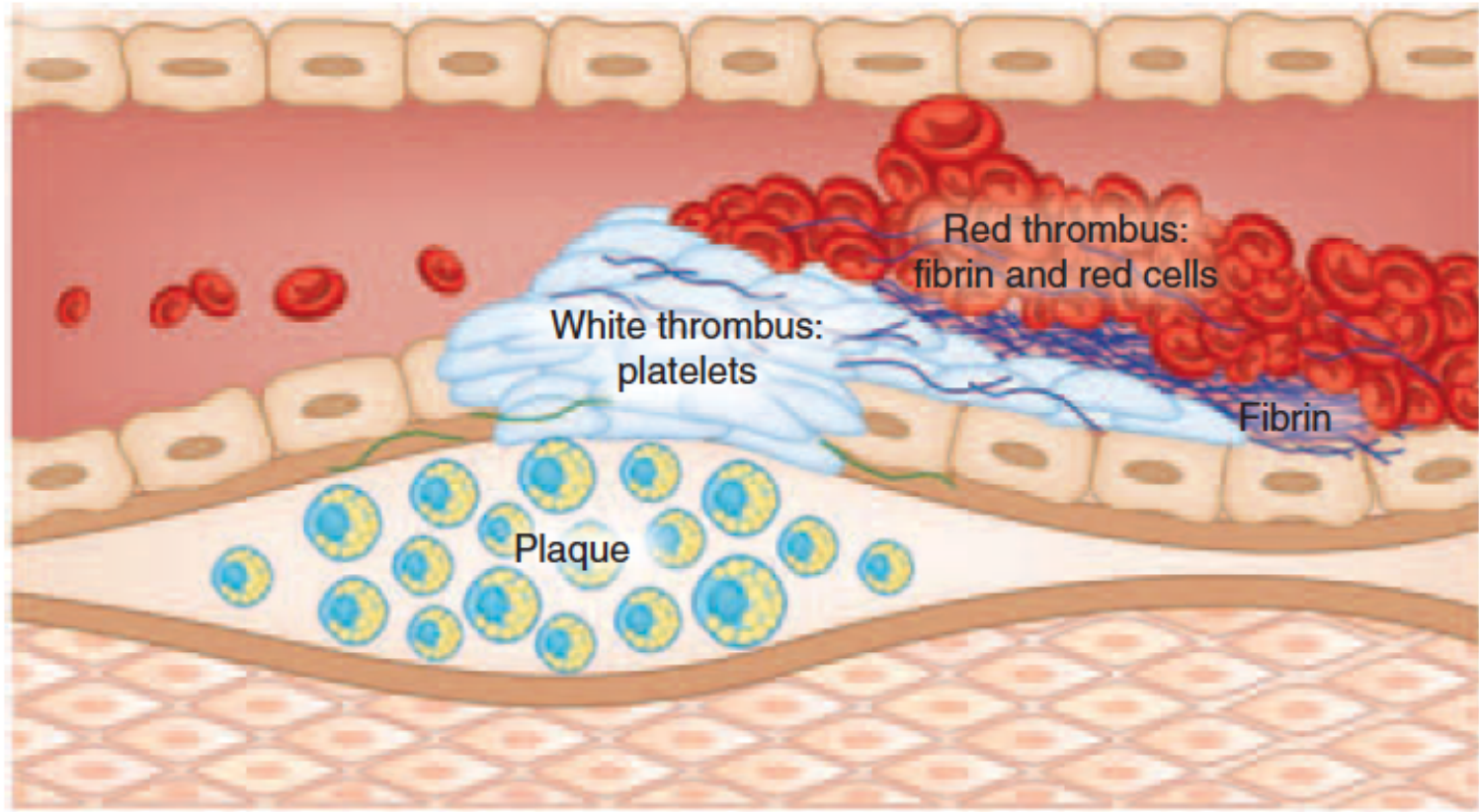


1. Antiagregace

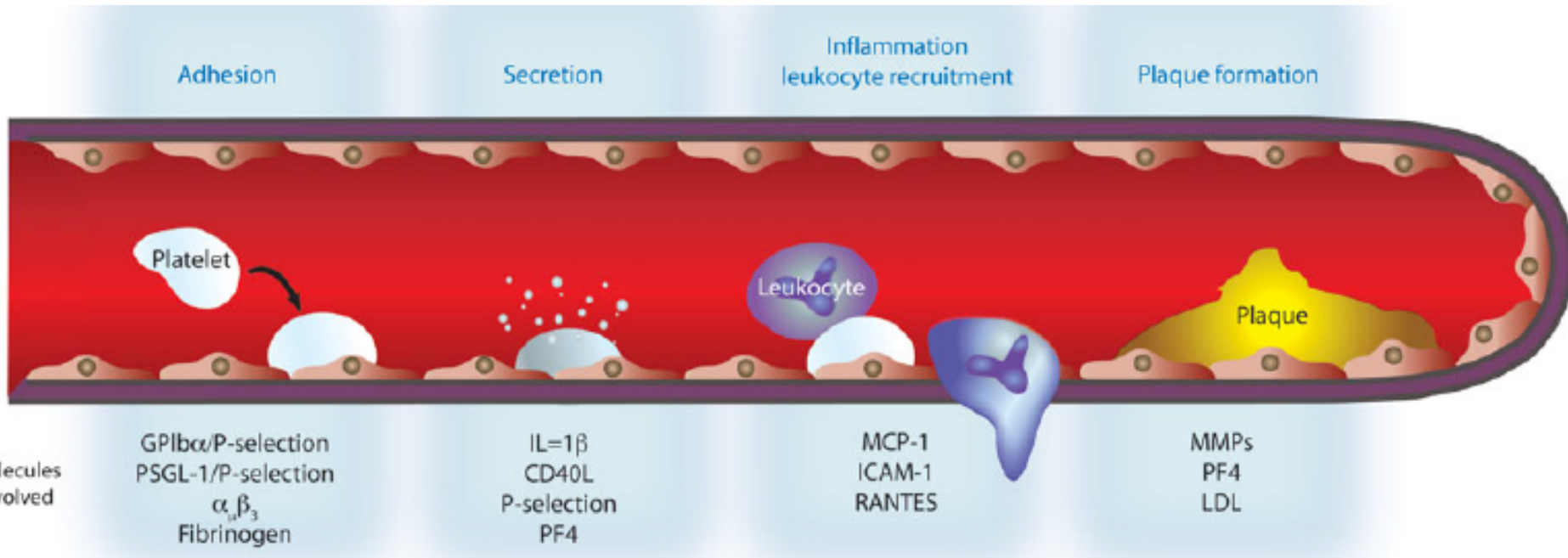
Synonyma:

- Protidestičková léčba
- Léčba zabraňující agregaci destiček

Destičky a Aterotrombóza



Destičky a Aterogenéza

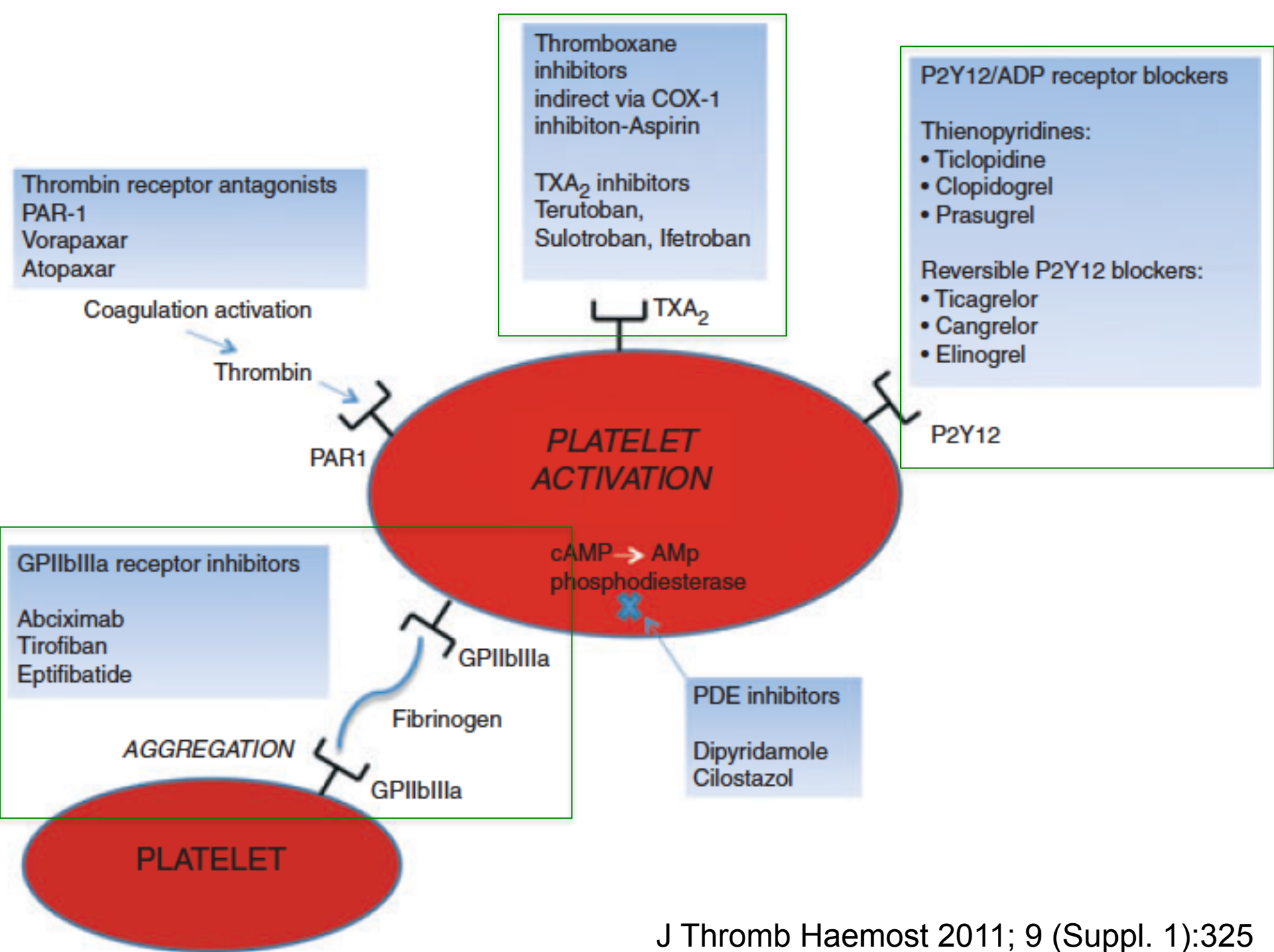


Destičky přispívají k iniciaci a progresy aterosklerotické léze:

- **Adherují** na místa s aktivovanými endotelovými bb.,
- Uvolňují **adhesivní ligandy**, které přitahují monocyty a makrofágy,
- Iniciují tvorbu **agregátů destiček s monocytami**,
- Lokálně uvolňují **mediátory zánětu a mitogenéze**.

Protidestičková léčba

- Primární prevence kardiovaskulárních nemocí,
- Akutní koronární syndrom,
- PCI s implantací stentu,
- Sekundární prevence kardiovaskulárních nemocí.



Inhibitory receptoru P2Y₁₂

Tienopyridiny

- potřeba metabolizace na aktivní formu léku,
- ireverzibilní inhibice.

Clopidogrel – významná interindividuální variabilita účinku

Prasugrel – rychlý nástup účinku, vysoká efektivita

Netienopyridiny

- přímá a reverzibilní inhibice;

Ticagrelor – p.o., biol. poločas ~12 h (2x/d);

Cangrelor – i.v., biol. poločas 3-5 min, odeznění inhibice 20min;

Elinogrel – i.v. + p.o., odeznění inhibice 24h;

Protidestičková léčba

- **Primární prevence kardiovaskulárních nemocí,**
- Sekundární prevence kardiovaskulárních nemocí,
- PCI s implantací stentu,
- Akutní koronární syndrom.

Monoterapie KAS v primární a sekundární prevenci kardiovaskulárních nemocí

Clinical setting	Benefit ^a	Risk ^b	Benefit/risk ratio
	Number of patients in whom a major vascular event is avoided per 1000/year	Number of patients in whom a major GI bleeding event is caused per 1000/year	
Men and women at low-cardiovascular risk	1–2	1–2	1
Essential hypertension	1–2	1–2	1
Chronic stable angina	10	1–2	5–10
Prior stroke or TIA	10	1–2	5–10
Prior myocardial infarction	15	1–2	7.5–15
Unstable angina	50	1–2	25–50

Chest 2008;133:199S

Eur Heart J 2011; 32 (23): 2922

Primární prevence kardiovaskulárních onemocnění

4.10.1 Antiplatelet therapy in individuals without overt cardiovascular disease

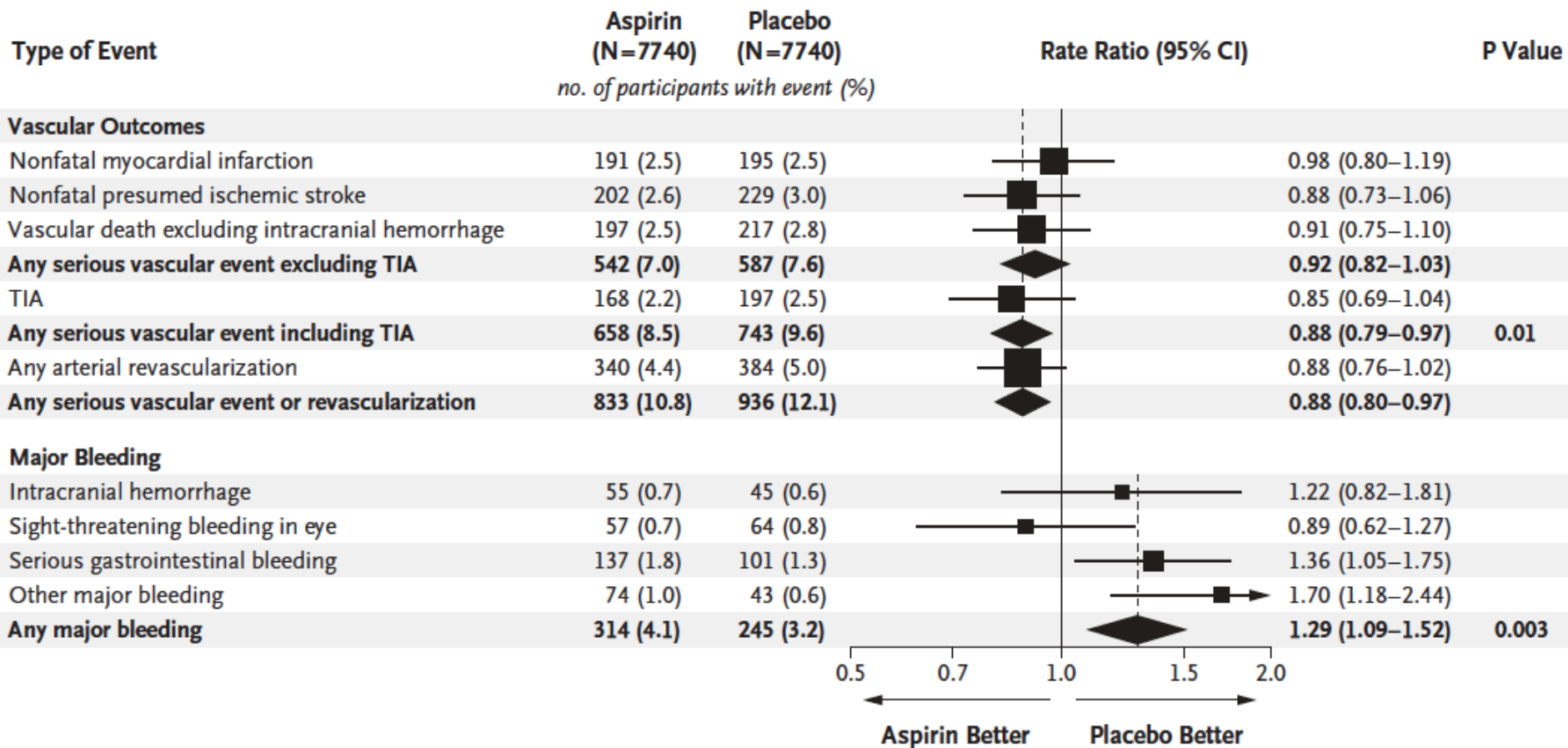
Primary prevention in individuals without overt cardiovascular or cerebrovascular disease was investigated using long-term aspirin vs. control in a systematic review of six trials including **95 000 individuals**.

- A risk reduction from **0.57%** to **0.51%** per year of serious vascular events was found by the Antithrombotic Trialists' Collaboration.
- Major gastrointestinal and extracranial bleeds increased by **0.03%** per year.
- Risk of vascular mortality was not changed by treatment with aspirin.

Aspirin cannot be recommended in primary prevention due to its increased risk of major bleeding.

Effects of Aspirin for Primary Prevention in Persons with Diabetes Mellitus

The ASCEND Study Collaborative Group*



CONCLUSIONS

Aspirin use prevented serious vascular events in persons who had diabetes and no evident cardiovascular disease at trial entry, but it also caused major bleeding events. **The absolute benefits were largely counterbalanced by the bleeding hazard.**

(Funded by the British Heart Foundation and others; ASCEND Current Controlled Trials number, ISRCTN60635500; ClinicalTrials.gov number, NCT00135226.)

Effect of Aspirin on All-Cause Mortality in the Healthy Elderly

Table 1. Mortality According to the Underlying Cause of Death.*

Cause of Death	Overall (N = 19,114)	Aspirin (N = 9525)	Placebo (N = 9589)	Hazard Ratio (95% CI)
	<i>no. of deaths</i>	<i>no. of deaths (%)</i>		
Any	1052	558 (5.9)	494 (5.2)	1.14 (1.01–1.29)
Cancer†	522	295 (3.1)	227 (2.3)	1.31 (1.10–1.56)
Cardiovascular disease, including ischemic stroke‡	203	91 (1.0)	112 (1.2)	0.82 (0.62–1.08)
Major hemorrhage, including hemorrhagic stroke§	53	28 (0.3)	25 (0.3)	1.13 (0.66–1.94)
Other¶	262	140 (1.5)	122 (1.3)	1.16 (0.91–1.48)
Insufficient information	12	4 (<0.1)	8 (0.1)	—

N Engl J Med 2018;379:1519

Osoby bez klinických projevů KV onemocnění by neměly užívat Aspirin pro primární prevenci z důvodu nadměrného krvácení, které není vyváženo přínosem pro kardiovaskulární prognózu.

Protidestičková léčba

- ~~Primární prevence KV nemocí,~~
- Akutní koronární syndrom,
- PCI s implantací stentu,
- Sekundární prevence KV nemocí

Antiagregační léčba AKS

Doporučení	Třída ^a	Úroveň ^b
U pacientů s AKS je vedle kyseliny acetylsalicylové doporučován ticagrelor (nasycovací dávka 180 mg, tedy 90 mg dvakrát denně), ^c a to <u>nezávisle na vstupní léčebné strategii</u> , což se týká i pacientů předléčených clopidogrelem (ten by měl být po nasazení ticagreloru vysazen), nemají-li kontraindikace.	I	B
U pacientů s <u>AKS podstupujících PCI</u> je vedle kyseliny acetylsalicylové doporučován prasugrel (nasycovací dávka 60 mg, denní dávka 10 mg), což se týká pacientů dosud neléčených inhibitory P2Y ₁₂ s non-STE AKS nebo se zpočátku konzervativně léčenými STEMI, je-li potvrzena indikace PCI, případně u pacientů se STEMI podstupujících neodkladnou koronární katetrizaci, ^c není-li přítomno vysoké riziko život ohrožujícího krvácení nebo jiná kontraindikace.	I	B
Clopidogrel (nasycovací dávka 300 mg u pacientů ve věku ≤ 75 let, denní dávka 75 mg) přidaný ke kyselině acetylsalicylové je doporučován u pacientů se STEMI podstupujících <u>trombolýzu</u> .	I	A

<u>Předléčení</u> inhibitory P2Y ₁₂ je obecně doporučováno u pacientů se známou <u>anatomii koronárních tepen</u> a s jasnou indikací PCI, jakož i u pacientů se <u>STEMI</u> .	I	A
U pacientů s non-STE AKS podstupujících invazivní léčbu by měla být zvážena aplikace ticagreloru (nasycovací dávka 180 mg, tedy 90 mg dvakrát denně), případně clopidogrelu (nasycovací dávka 600 mg, denní dávka 75 mg), pokud ticagrelor nepřipadá v úvahu, a to co nejdříve po potvrzení diagnózy.	IIa	C

Kyselina acetylsalicylová

BEZ OHLEDU NA VOLBU LÉČEBNÉHO POSTUPU

Co nejčasnější podání kyseliny acetylsalicylové (p.o. nebo i.v., pokud nejsou schopni polykat) je doporučeno u všech pacientů, u kterých není přítomna kontraindikace.

I

B

Cave: Non-enteric coated formulation (~~Aspirin Protect, Stacyl, Vasopyrin~~)

Clopidogrel

- ⇒ je rezervován pro pacienty
- kteří **nemohou být léčeni novými léky** (Prasugrel/
Ticagrelor)
 - kteří vyžadují **chronickou perorální antikoagulační léčbu**

Clopidogrel	Nasycovací dávka 600 mg p.o., následně udržovací dávka 75 mg/den
Prasugrel	Nasycovací dávka 60 mg p.o., následně udržovací dávka 10 mg/den <p>U pacientů s tělesnou hmotností ≤ 60 kg se doporučuje udržovací dávka 5 mg/den Prasugrel je u pacientů po prodělané cévní mozkové příhodě kontraindikován. U pacientů ve věku ≥ 75 let se prasugrel obecně nedoporučuje podávat, pokud je však jeho podávání považováno za nezbytné, je nutno podávat dávku 5 mg/den</p>
Ticagrelor	Nasycovací dávka 180 mg p.o., následně udržovací dávka 90 mg 2x denně

Kontraindikace P/T:
Hemoragická CMP; OAK (Warfarin/NOAC); \geq Středně závažná hepatopatie.

DÉLKA DAPT U AKS

⇒ 12 měsíců bez ohledu na strategii léčby (PCI, konzervativně, CABG) a ev. typ stentu.

Délka trvání duální protidestičkové léčby u pacientů s akutním koronárním syndromem léčených perkutánní koronární intervencí

Doporučení	Třída ^a	Úroveň ^b
U pacientů s AKS podstupujících implantaci koronárního stentu je doporučována DAPT kombinací inhibitoru P2Y ₁₂ a kyseliny acetylsalicylové po dobu 12 měsíců, nejsou-li přítomny kontraindikace jako zvýšené riziko krvácení (např. PRECISE-DAPT ≥ 25).	I	A
U pacientů s AKS a implantací stentu vykazujících vysoké riziko krvácení (např. PRECISE-DAPT ≥ 25) je vhodné zvážit vysazení inhibitoru P2Y ₁₂ po šesti měsících.	IIa	B
U pacientů s IM a vysokým ischemickým rizikem, ^c kteří tolerovali DAPT bez krvácivých komplikací, lze upřednostnit ticagrelor v dávce 60 mg 2x denně přidaný na dobu delší než 12 měsíců ke kyselině acetylsalicylové před clopidogrelem či prasugrelem.	IIb	B

Protidestičková léčba

- **Primární prevence kardiovaskulárních nemocí**
- **Akutní koronární syndrom: Clopidogrel = lék 2. volby, DAPT po dobu ≥ 12 měsíců**
- **PCI s implantací stentu pro stabilní ICHS**
- **Sekundární prevence kardiovaskulárních nemocí**

Délka duální protidestičkové léčby a související volba stentu u pacientů se stabilní ischemickou chorobou srdeční podstupujících perkutánní koronární intervenci

Doporučení	Třída^a	Úroveň^b
U pacientů se stabilní ICHS podstupujících implantaci koronárního stentu se obecně doporučuje DAPT spočívající v přidání clopidogrelu ke kyselině acetylsalicylové ^c na dobu šesti měsíců, a to nezávisle na typu stentu.	I	A

Vysoké riziko krvácení = zkrácení délky kombinované antiagregační tp

U pacientů se stabilní ICHS a předpokládaným vysokým rizikem krvácení (např. PRECISE-DAPT \geq 25) by měla být zvážena DAPT trvající tři měsíce. ^d	IIa	B
U pacientů se stabilní ICHS, kteří by mohli být ohroženi tři měsíce trvající DAPT, lze zvážit DAPT trvající jeden měsíc. ^e	IIb	C

Vysoké trombotické riziko = prodloužení délky kombinované antiagregační tp

U pacientů se stabilní ICHS, kteří tolerovali DAPT bez krvácivých komplikací a mají nízké riziko krvácení při vysokém trombotickém riziku, lze zvážit pokračování v DAPT s clopidogrelem po dobu > 6 měsíců a \leq 30 měsíců.	IIb	A
---	-----	---

Protidestičková léčba

- **Primární prevence kardiovaskulárních nemocí**
- **Akutní koronární syndrom: Clopidogrel = lék 2. volby, DPT po dobu ≥ 12 měsíců**
- **PCI s implantací stentu pro stabilní ICHS: ASA + Clopidogrel 6 měsíců**
- **Sekundární prevence kardiovaskulárních nemocí**

SEKUNDÁRNÍ PREVENCE

- Diagnostikovaná **ICHS** – ASA/Clopidogrel doživotně
- **Po AKS, Po PCI** pro stabilní ICHS – DAPT dle předchozích doporučení

Antikoagulační tp - Indikace

Prevence CMP/VTE u FiS

Akutní koronární syndromy

- akutní tp
- sekundární prevence

Venózní tromboembolizmus

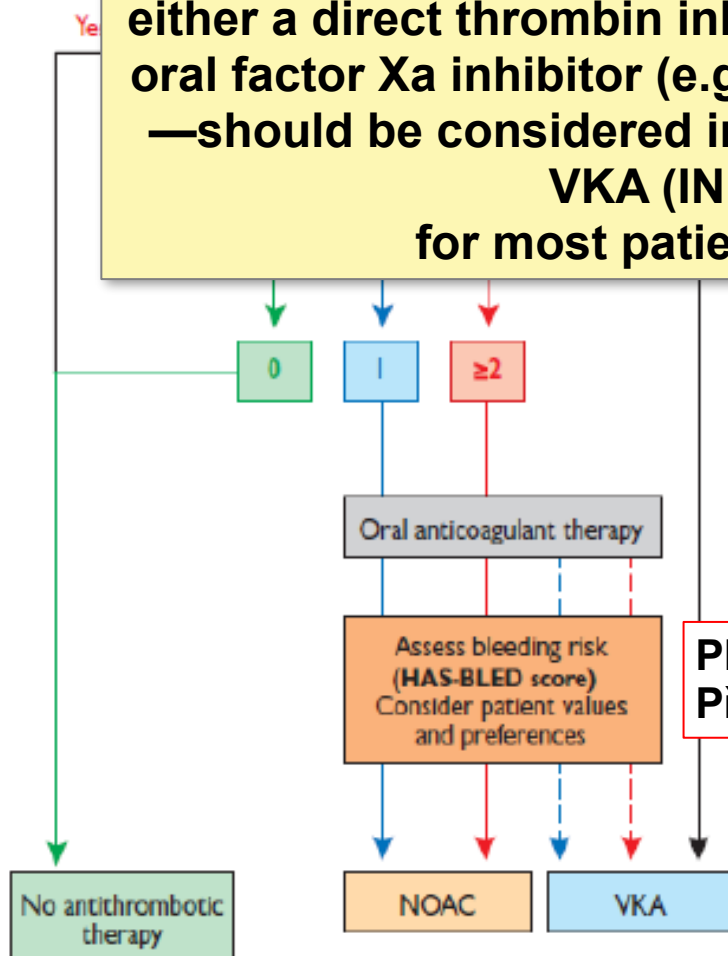
- primární prevence
- sekundární prevence
- akutní léčba

Fibrilace síní

NOAC sú preferovanou antikoagulačnou liečbou u pacientů s nevalvulárnou FiS

2012 ESC AF Guidelines

“The NOACs offer better efficacy, safety, and convenience compared with OAC with VKAs. Thus, where an OAC is recommended, **one of the NOACs—either a direct thrombin inhibitor (dabigatran) or an oral factor Xa inhibitor (e.g. rivaroxaban, apixaban)—should be considered instead of adjusted-dose VKA (INR 2–3) for most patients with AF.**”



Plná čára – preferovaný postup
Přerušovaná čára - alternativa

Venózní tromboembolizmus

Doporučení	Třída ^a	Úroveň ^b
PE bez šoku nebo hypotenze (se středním nebo nízkým rizikem) ^c		
Antikoagulace: kombinace parenterální léčby a VKA		
U pacientů s vysokou nebo střední pravděpodobností PE je indikováno okamžité zahájení parenterální antikoagulace již v průběhu diagnostického vyšetření.	I	C
U většiny pacientů v akutní fázi se jako parenterální antikoagulace doporučuje podání LMWH nebo fondaparinuxu.	I	A
Souběžně s parenterální antikoagulací je doporučena léčba VKA s cílem dosáhnout hodnotu INR 2,5 (rozmezí 2,0–3,0).	I	B
Antikoagulace: nová perorální antikoagulancia		
Jako alternativa kombinace parenterální antikoagulace s VKA je doporučena antikoagulace rivaroxabanem (15 mg dvakrát denně po dobu tří týdnů, následně 20 mg jednou denně).	I	B
Jako alternativa kombinace parenterální antikoagulace s VKA je indikována antikoagulace apixabanem (10 mg dvakrát denně po dobu sedmi dní, následně 5 mg dvakrát denně).	I	B

Kombinace protidestičkové a antikoagulační léčby

Pacienti s indikací perorální antikoagulační léčby podstupující PCI¹

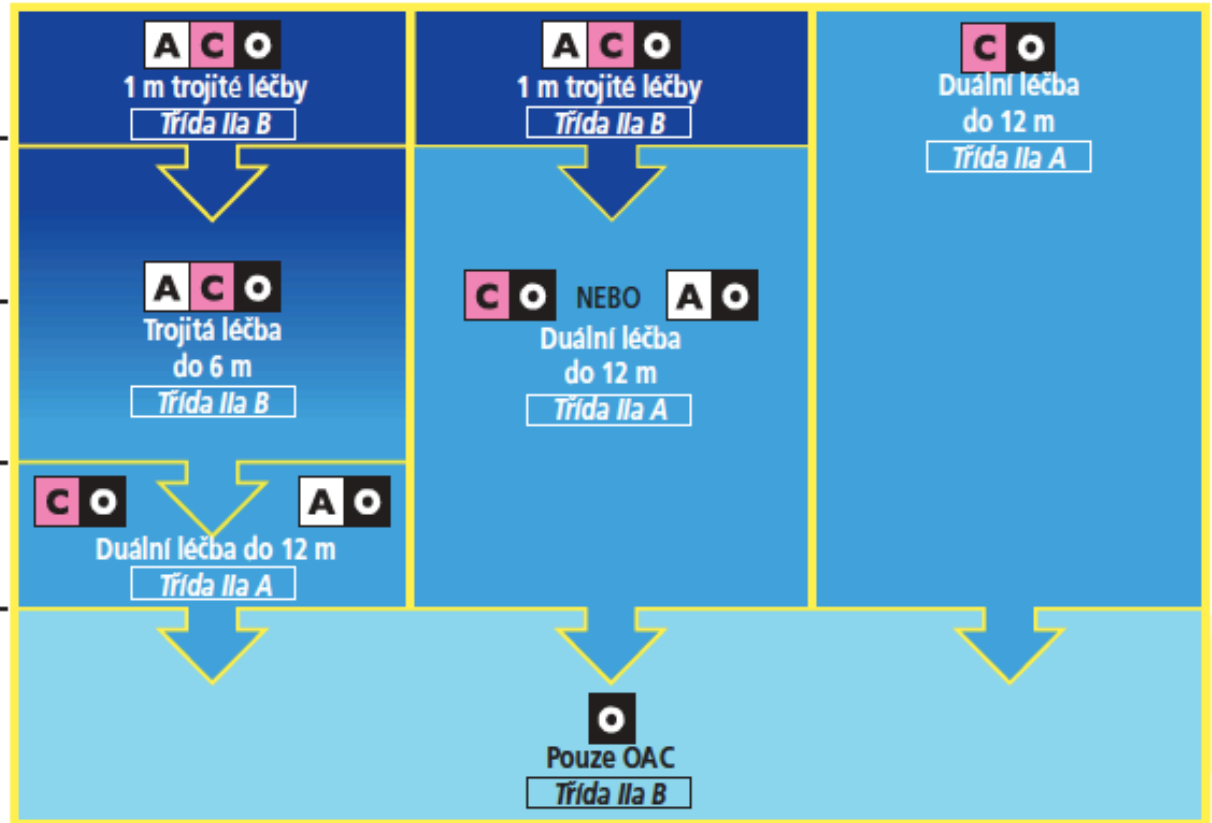
Obavy z převažujícího rizika ischemie²

Obavy z převažujícího rizika krvácení³

Doba od zahájení léčby

1 m
3 m
6 m
12 m

Déle než 12 měsíců



A = kyselina acetylsalicylová

C = clopidogrel

O = perorální antikoagulační léčba