

ANTIAGREGACIJSKA ZDRAVILA: INDIKACIJE, SMERNICE IN KLINIČNA PRAKSA

ANTIPLATELET THERAPY: INDICATIONS, GUIDELINES AND CLINICAL PRACTICE

AVTOR / AUTHOR:

asist. dr. Miha Čerček, dr. med.

Ustanova

*Univerzitetni klinični center Ljubljana, Klinični oddelek
za kardiologijo, Zaloška cesta 7, Ljubljana*

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: miha.cercek@kclj.si

1 UVOD

Ateroskleroza je zelo razširjena bolezen srednje velikih in velikih arterij. Zapleti ateroskleroze predstavljajo vodilni vzrok obolevnosti in smrtnosti v razvitem svetu. V Sloveniji umre letno preko 7000 ljudi zaradi bolezni obtočil (1).

Najhujši zaplet ateroskleroze je ruptura aterosklerotičnega plaka, ob kateri pride do stika krvi s subendotelijskim matriksom. To povzroči aktivacijo, adhezijo in agregacijo trombocitov na mestu poškodovane stene arterije. Nastane krvni strdek, ki lahko hitro zamaši arterijo in povzroči akutno

POVZETEK

Antiagregacijske zdravilne učinkovine so ena od bistvenih sestavin preprečevanja in zdravljenja zapletov ateroskleroze. Glavni neželeni učinek antiagregacijskih zdravilnih učinkovin so krvavitve. V prispevku so prikazane indikacije in uporaba antiagregacijskih zdravilnih učinkovin v klinični praksi.

KLJUČNE BESEDE:

Antiagregacijske zdravilne učinkovine, ateroskleroza, akutni koronarni sindrom, krvavitve

SUMMARY

Antiplatelet therapy is a key component of prevention and treatment of atherothrombosis. The main side effect of anti-platelet agents is bleeding. This paper presents the indications and use of antiplatelet drugs in clinical practice.

KEY WORDS:

Antiplatelet drugs, atherosclerosis, acute coronary syndrome, bleeding

ishemijo prizadetega organa. V primeru zapore koronarne arterije govorimo o akutnem koronarnem sindromu (AKS). Zaplete ateroskleroze lahko učinkovito preprečujemo in zdravimo s številnimi antiagregacijskimi zdravilnimi učinkovinami. V prispevku so navedene indikacije in način klinične uporabe antiagregacijskih zdravilnih učinkovin pri bolnikih s koronarno boleznijo.

2 PRIMARNA PREVENTIVA

Antiagregacijsko zdravljenje pri posameznikih brez očitne kardiovaskularne ali cerebrovaskularne bolezni ni indicirano (2).

Z metaanalizo šestih kliničnih raziskav, ki so skupaj vključevale 95000 preiskovancev, so ugotovili, da acetilsalicilna kislina (ASA) v primarni preventivi ne vpliva na zmanjšanje kardiovaskularne ali cerebrovaskularne umrljivosti (3). Pri preiskovancih, ki so jemali ASA, je bilo sicer manj miokardnih infarktov, zato pa več hudih krvavitev. ASA v primarni



preventivi zato predpisujemo le, kadar ugotovimo aterosklerotične spremembe arterij (npr. z ultrazvokom, koronarografijo). Izjemoma prihaja antiagregacijsko zdravljenje z ASA v poštev pri bolnikih z arterijsko hipertenzijo brez jasne prizadetosti arterij, če je prisotna sočasna okvara ledvic ali visoko kardiovaskularno tveganje. Indiciran odmerek ASA v primarni preventivi je 100 mg na dan.

Klopidogrel nima prednosti v primerjavi z ASA v primarni preventivi preiskovancev s številnimi dejavniki tveganja (4).

3 AKUTNI KORONARNI SINDROM

Ob pojavu AKS je indicirano dvotirno antiagregacijsko zdravljenje (5, 6). Ob prvem stiku z medicinsko ekipo morajo vsi bolniki z AKS prejeti ASA v začetnem odmerku 250-500 mg. Predpisovanje druge peroralne antiagregacijskega zdravilne učinkovine je odvisno od vrste AKS.

Akutni koronarni sindrom z dvigom veznice ST

Bolniki z AKS, ki imajo v EKG prisoten dvig veznice ST (STEMI, ST elevation myocardial infarction), so bolj ogroženi. Pri dvigu veznice ST z visoko verjetnostjo sumimo na popolno zaporo koronarne arterije. Indicirana je takojšnja koronarografija in poseg na koronarnih arterijah (PCI – percutaneous coronary intervention) (6). Praviloma akutne zapore koronarnih arterij rešujemo perkutano, le izjemoma je potrebna premostitvena operacija. Zato je pri bolnikih s STEMI indicirana čimprejšnja uporaba druge antiagregacijske zdravilne učinkovine. V Sloveniji bolniki s STEMI prejmejo praviloma drugo antiagregacijsko zdravilno učinkovino ob prvem stiku z medicinsko ekipo, to je že na terenu. Priporočena je uporaba tikagrelorja (6, 7) v začetnem odmerku 180 mg ali prasugrela (6, 8) v začetnem odmerku 60 mg. Obe zdravilni učinkovini sta kontraindicirani, če je bolnik v preteklosti že utrpel možgansko krvavitev. Dodatno je prasugrel kontraindiciran, če je bolnik v preteklosti utrpel ishemično možgansko kap ali prehodno ishemično atako (TIA). Prasugrela zaradi večjega tveganja za krvavitev ne predpisujemo bolnikom starejšim od 75 let ali lažjim od 60 kg.

Klopidogrel se je v raziskavah izkazal za manj učinkovitega od tikagrelorja in prasugrela (7, 8), zato ga uporabljamo le, kadar sta ti dve zdravilni učinkovini kontraindicirani ali nista na voljo. Začetni odmerek klopidogrela je 600 mg.

V primeru velikega trombotičnega bremena ali zapletenega posega lahko med PCI uporabimo še tretjo antiagregacijsko zdravilno učinkovino (inhibitor receptorja GP IIb/IIIa), ki jo dodamo intravensko. V Sloveniji največ uporabljamo eptifibatid, na voljo sta sicer še abciximab in tirofiban.

Akutni koronarni sindrom brez dviga veznice ST

Pri bolnikih z AKS brez dviga veznice ST praviloma ni prišlo do popolne zapore koronarne arterije ali pa se je zapora spontano odprla. Možno je sicer, da je zapora prisotna, vendar se zaradi anatomske lege (arterija LCX, manjše veje) ne kaže z elevacijo ST v EKG. Praviloma so ti bolniki manj ogroženi, zato koronarografija in PCI nista urgentna kot pri STEMI, temveč jih lahko opravimo v 24 do 72 urah (5). Po podatkih tujih registrov nekaj več kot 10 % teh bolnikov zdravimo kirurško. Zato smo pri uporabi druge antiagregacijske zdravilne učinkovine nekoliko bolj zadržani. Po smernicah evropskega združenja za kardiologijo predpisujemo tikagrelor v začetnem odmerku 180 mg in vzdrževalnem odmerku 90 mg na 12 ur (5). V kolikor tikagrelor ni na voljo ali je kontraindiciran, lahko uporabimo klopidogrel v začetnem odmerku 600 mg in vzdrževalnem odmerku 75 mg na dan. Prasugrel lahko predpišemo šele, ko poznamo koronarno anatomijo in se odločimo za PCI. Pred opravljeno koronarografijo prasugrela ne predpisujemo, saj je v primeru kasnejšega kirurškega zdravljenja povezan s pomembno več hudimi krvavitvami (9). Začetni odmerek prasugrela je 60 mg in vzdrževalni 10 mg na dan.

4 SEKUNDARNA PREVENTIVA

Bolniki po akutnem koronarnem sindromu

Dvotirno antiagregacijsko zdravljenje je indicirano dvanajst mesecev po prebolelem AKS ne glede na način revaskularizacije (PCI ali kirurški) in vrsto uporabljenega koronarnega stenta (5,6). Enako velja tudi za bolnike z AKS, ki smo jih zdravili konzervativno z zdravili brez revaskularizacije. Kot dodatek k ASA 100 mg na dan je v primeru, da je bila opravljena PCI, priporočen tikagrelor 90 mg na 12 ur ali prasugrel 10 mg na dan. Klopidogrel 75 mg na dan predpisujemo le v primeru, kadar sta tikagrelor in prasugrel kontraindicirana.

V primeru, da je bila opravljena kirurška revaskularizacija ali smo bolnika zdravili le z zdravili (konzervativno), je pri-

poročen tikagrelor 90 mg na 12 ur. Kadar je tikagrelor kontraindiciran uporabljamo klopidogrel 75 mg na dan. Uporaba prasugrela zaradi večje incidence krvavitev ni indicirana pri bolnikih zdravljenih kirurško ali konzervativno (10).

V vseh primerih po enem letu dvotirnega antiagregacijskega zdravljenja nadaljujemo s trajnim zdravljenjem z ASA v monoterapiji.

Bolniki s stabilno angino pectoris po perkutanem koronarnem posegu

Trajanje dvotirnega antiagregacijskega zdravljenja pri bolnikih s stabilno angino pectoris po PCI je odvisno od vrste vstavljenega koronarnega stenta. Pri stentih brez dodatnega citostatika je to navadno en mesec, pri stentih prevlečenih s citostatikom pa praviloma eno leto. Možna so odstopanja, zato je potrebna individualna presoja in upoštevanje mnenja interventnega kardiologa. Poleg ASA se kot druga zdravilna učinkovina uporablja klopidogrel (11). Tikagrelor in prasugrel nista indicirana, predpisujemo ju le po naročilu interventnega kardiologa. Po zaključku dvotirnega antiagregacijskega zdravljenja je indicirano trajno zdravljenje z ASA.

5 UKREPANJE PRI BOLNIKI Z DVOTIRNIM ANTIAGREGACIJSKIM ZDRAVLJENJEM IN PREDVIDENO NUJNO OPERACIJO

Antiagregacijsko zdravljenje je absolutno kontraindicirano pri bolnikih s predvideno operacijo centralnega živčevja ali oči. V ostalih primerih ukrepamo po dogovoru s kirurgom. Pri bolnikih z vstavljenim koronarnim stentom ASA praviloma ne ukinjamo (12, 13). Pri večini bolnikov, ki prejemajo ASA in klopidogrel, zdravilnih učinkovin pred operacijo na srcu ni potrebno ukiniti. Vedno prekinemo s predpisovanjem tikagrelora ali prasugrela. Če se odločimo za prekinitve dvotirnega antiagregacijskega zdravljenja, moramo ukiniti klopidogrel in tikagrelor 5 dni ter prasugrel 7 dni pred operacijo.

V času od prekinitve dvotirnega antiagregacijskega zdravljenja do operacije lahko bolnike zaščitimo z infuzijo epti-

ALI STE VEDELI?

- Endotelij koronarne arterije prekrije navaden kovinski stent že v prvem mesecu po vstavitvi, stent z dodatnim citostatikom pa šele po enem letu ali več. S tem je povezano tudi trajanje dvotirnega antiagregacijskega zdravljenja po vstavitvi koronarnega stenta.
- Zadnja leta so na voljo tudi koronarne opornice, ki niso kovinske, ampak so narejene iz biorazgradljivega polimera poli-L-laktida (PLLA). Taka opornica se po dveh letih popolnoma razgradi. Optimalno trajanje dvotirnega antiagregacijskega zdravljenja pri teh opornicah ni znano, svetujejo vsaj eno leto.
- Najpomembnejši dejavnik tveganja za nastanek tromboze v stentu je prekinitve dvotirnega antiagregacijskega zdravljenja.
- V primeru velikega tveganja za krvavitev iz zgornjih prebavil ni potrebno zamenjati ASA s klopidogrelom. Zadošča dodatek zaviralca protonske črpalke, ki enako učinkovito prepreči pojav krvavitve.

fabatida, ki ima kratko razpolovno dobo in ga zato bolnik lahko prejema do 24 ur pred operacijo. Bolniki lahko eptifabatid prejemajo največ 72 ur zaradi nevarnosti trombocitopenije.

Po operaciji nadaljujemo z dvotirnim antiagregacijskim zdravljenjem takoj, ko je to mogoče. Začnemo ponovno z višjim začetnim odmerkom (klopidogrel 600 mg, prasugrel 60 mg, tikagrelor 180 mg).

6 UKREPANJE PRI BOLNIKI Z DVOTIRNIM ANTIAGREGACIJSKIM ZDRAVLJENJEM IN HUDO KRVAVITVIJO

V primeru pojava hude krvavitve pri bolniku z dvotirnim antiagregacijskim zdravljenjem ni jasnih priporočil glede ukrepanja. Antidota ni na voljo. Ukrepanje je simptomatsko. Lahko poskusimo z infuzijo trombocitov, čeprav ni jasnih dokazov glede učinkovitosti takega zdravljenja.

Največ hudih krvavitev, ki se pojavljajo kot zaplet antiagregacijskega zdravljenja, je iz prebavil (7, 8). Zato moramo pri vseh bolnikih z dvotirnim antiagregacijskim zdravljenjem,



ki imajo vsaj zmerno tveganje za krvavitev iz prebavil, predpisati zaviralec protonske črpalke.

Klinična prezentacija krvavitve je pri bolnikih s koronarno boleznijo lahko atipična, saj pride ob anemiji pri hujši krvavitvi do ishemije miokarda in do napada prsne bolečine. Pridružene so lahko tudi ishemične spremembe v EKG. Praviloma se sicer kmalu pojavi hematemeza ali melena. Zaradi učinkovitega gastroenterološkega endoskopskega ukrepanja te krvavitve praviloma niso smrtno. V kolikor je krvavitev mogoče endoskopsko zaustaviti, prekinitvev antiagregacijskega zdravljenja ni potrebna. Akutna krvavitev sproži aktivacijo trombocitov in koagulacijsko kaskado, zato je nevarnost tromboze povečana. Po zaustavitvi krvavitve je zato potrebno čimprej ponovno pričeti z antiagregacijskim zdravljenjem.

7 SKLEP

V zadnjih letih smo priča hitremu razvoju novih antiagregacijskih zdravilnih učinkovin. Poleg navedenih v prispevku jih je še nekaj v procesu registracije (vorapaxar, cangrelor). V zaključni fazi so tudi raziskave glede optimalnega začetka (na terenu/ v bolnici) in optimalnega trajanja dvotirnega antiagregacijskega zdravljenja (6 mesecev/ 2 leti). Zato kmalu pričakujemo ponovno prilagoditev kliničnih smernic.

Vsem novim antiagregacijskim zdravilnim učinkovinam je skupno, da nudijo boljšo antitrombotično zaščito. Zavedati pa se moramo predvsem skupne slabosti, to je večje tveganje za krvavitve. Pri ogroženih bolnikih za krvavitve moramo biti zato previdni pri predpisovanju teh zdravilnih učinkovin. Še vedno je pogosto spregledana nujnost predpisovanja zaviralcev protonske črpalke pri bolnikih z vsaj zmernim tveganjem za krvavitve iz prebavil.

8 LITERATURA

1. Zdravstveni statistični letopis 2012, IVZ RS.
2. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012): The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts) * Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J* 2012; 33: 1635–1701.
3. Baigent C, Blackwell L, Collins R et al. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2009; 373: 1849–1860.
4. Bhatt DL, Fox KA, Hacke W et al. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med* 2006; 354: 1706–1717.
5. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2011; 32: 2999–3054.
6. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2012; 33: 2569–2619.
7. Steg PG, James S, Harrington RA et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with ST-elevation acute coronary syndromes intended for reperfusion with primary percutaneous coronary intervention: A Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO) trial subgroup analysis. *Circulation* 2010; 122: 2131–2141.
8. Montalescot G, Wiviott SD, Braunwald E et al. Prasugrel compared with clopidogrel in patients undergoing percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction (TRITON-TIMI 38): double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2009; 373: 723–731.
9. Montalescot G, Bolognese L, Dudek D et al.; ACCOAST Investigators. Pretreatment with prasugrel in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2013; 369: 999–1010.
10. Roe MT, Armstrong PW, Fox KA et al.; TRILOGY ACS Investigators. Prasugrel versus clopidogrel for acute coronary syndromes without revascularization. *N Engl J Med* 2012; 367: 1297–1309.
11. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: The Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2013; 34: 2949–3003.
12. 2010 ESC guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J* 2010; 31: 2501–2555.
13. Albaladejo P, Marret E, Samama CM et al. Non-cardiac surgery in patients with coronary stents: the RECO study. *Heart* 2011; 97: 1566–1572.