

## 15 Diabetes mellitus a antiagregačná liečba

Matej Samoš

Diabetes mellitus je možné charakterizovať aj ako ochorenie s hyperkoagulačným stavom, s endoteliálnou dysfunkciou a s doštičkovou hyperreaktivitou (tab. 15.1).

### 15.1 Protidoštičková liečba u diabetika (primárna a sekundárna prevencia)

#### 15.1.1 Kyselina acetylsalicylová (acidum acetylsalicylicum)

Odporúčania protidoštičkovej liečby v primárnej prevencii sa nemenia. Naďalej platí, že v primárnej prevencii sa kyselina acetylsalicylová (ASA) môže zväziť u pacientov s diabetes mellitus (DM) s vysokým alebo veľmi vysokým rizikom kardiovaskulárnych (KV) príhod, ktorí nemajú k liečbe kontraindikáciu. Klopido-grel zostáva alternatívnym liekom pre tých pacientov, ktorí netolerujú liečbu kyselinou acetylsalicylovou (ASA). Samotný prínos ASA v primárnej prevencii u pacientov bez predošlých KV-príhod je však sporný, a to tak u pacientov s DM, ako aj u pacientov bez anamnézy DM. Dve recentné randomizované kontrolované štúdie s aspirínom špecificky u diabetikov nepreukázali signifikantný pokles príhod, a tak sa objavili ďalšie otázky ohľadne účinnosti aspirínu pri primárnej prevencii u pacientov s DM.

Spolupracovníci štúdie ATT (The Anti-thrombotic Trialists) analyzovali 6 veľkých štúdií s ASA a nedávno publikovali metaanalýzy zamerané na pacientov v primárnej

prevencii v bežnej populácii. Tieto štúdie spolu zahŕňali viac ako 95 000 účastníkov vrátane viac ako 4 000 diabetikov. Celkovo bolo zistené, že ASA znížila riziko vaskulárnych príhod o 12 % (RR 0,88; 95% CI 0,82–0,94). Najväčšie zníženie bolo dosiahnuté pri nefatálnom myokardiálnom infarkte s malým účinkom na počet úmrtí v dôsledku koronárnej choroby srdca (RR 0,95; 95% CI 0,78–1,15) alebo v dôsledku celkovej mortality. Existuje niekoľko vysvetlení rozdielného pôsobenia ASA podľa pohlavia. ASA výrazne znižuje príhody koronárnej choroby srdca (KCHS) u mužov, ale nie u žien. Naopak ASA nemá žiadny účinok na výskyt mŕtvice u mužov, ale výrazne znižuje výskyt mŕtvice u žien. Rozdiely medzi pohlaviami v účinku aspirínu však neboli pozorované v štúdiách zameraných na sekundárnu prevenciu. V šiestich štúdiách spolupracovníci ATT zistili, že účinky aspirínu na závažné vaskulárne príhody boli podobné u pacientov s DM i bez diabetu: RR 0,88 (95% CI 0,67–1,15) a 0,87 (0,79–0,96), v tomto poradí. Na základe analýzy viacerých štúdií, relatívny rovnaký benefit ASA u chorých s DM a bez diabetu zdôrazňujú vo svojich záveroch aj odporúčania ACCP (American College of Clinical Pharmacy) z roku 2012.

Na základe aktuálne dostupných dôkazov sa zdá, že ASA má mierny účinok na ischemické vaskulárne príhody s absolútnym poklesom príhod závisiacich od základného rizika KVO. Hlavným nežiaducim účinkom sa zdá byť zvýšené riziko gastrointestinálneho krvácania. Nad-

Tab. 15.1 | Protidoštičková liečba u pacienta s diabetom v primárnej a sekundárnej prevencii

PROTIDOŠTIŠKOVÁ LIEČBA
<b>primárna prevencia</b>
u pacientov s DM1T alebo DM2T so zvýšeným KV-rizikom (riziko počas 10 rokov >10 %); liečba ASA (75–100 mg/deň); spadá sem väčšina mužov > 50 rokov veku alebo žien > 60 rokov, ktorí majú najmenej 1 doplňujúci hlavný rizikový faktor (rodinná anamnéza KVO, hypertenzia, fajčenie, dyslipidémia alebo albuminúria)
u pacientov s DM s nízkym KV-rizikom (riziko vzniku KVO počas 10 rokov < 5 %), ako sú muži < 50 rokov a ženy < 60 rokov veku so žiadnym hlavným doplňujúcim rizikom KVO), by sa ASA nemala odporúčať na prevenciu KVO kvôli možným nežiaducim účinkom krvácania, ktoré by kompenzovali potenciálne výhody
u pacientov v týchto vekových skupinách s viacerými rizikovými faktormi (napr. riziko počas 10 rokov 5–10 %) je potrebný klinický úsudok
<b>sekundárna prevencia</b>
u pacientov s DM a anamnézou KVO je indikovaná ASA (75–100 mg/deň) ako stratégia sekundárnej prevencie
u pacientov s KVO a zaznamenanou alergiou alebo intoleranciou na ASA sa má použiť klopido-grel (75 mg/deň)
kombinovanú terapiu ASA (75–100 mg/deň) a klopido-grelu (75 mg/deň) je vhodné indikovať do 1 roka po akútnom koronárnom syndróme, pokiaľ nie sú kontraindikácie, a najmä pokiaľ chorí nemôžu užívať prasugrel alebo tikagrelor (pozri nižšie)
kombinovaná liečba ASA s antagonistami receptora P2Y12 by sa mala použiť u pacientov po prekonaní AKS minimálne počas 1 roka; EBM podporuje použitie tikagreloru alebo klopido-grelu, ak nebola zrealizovaná PKI a použitie klopido-grelu, tikagreloru alebo prasugrelu, ak PKI bola zrealizovaná
<b>duálna antiagregačná liečba</b>
kombinovanú terapiu ASA (75–100 mg/deň) a klopido-grelu (75 mg/deň) je vhodné indikovať u pacienta po AKS, do 1 roka, pokiaľ nie sú kontraindikácie a pokiaľ chorí nemôžu užívať prasugrel alebo tikagrelor (pozri nižšie)
kombinovaná liečba ASA s antagonistami receptora P2Y12 by sa mala použiť u pacientov po prekonaní akútneho koronárneho syndrómu do 1 roka; EBM podporuje použitie tikagreloru alebo klopido-grelu, ak nebola zrealizovaná PKI, a použitie klopido-grelu, tikagreloru alebo prasugrelu, ak PKI bola zrealizovaná

ASA – kyselina acetylsalicylová AKS – akútny koronárny syndróm KV – kardiovaskulárny KVO – kardiovaskulárne ochorenie PKI – perkutánna koronárna intervencia DM – diabetes mellitus

merné riziko môže byť vysoké až 1–5 na 1 000 osôb za rok v celosvetovom meradle. U dospelých s rizikom KVO väčším ako 1 % za rok bude počet predídenných príhod KVO podobný alebo väčší ako počet vyvolaných epizód krvácania, hoci tieto komplikácie nemajú rovnaký efekt na dlhodobé zdravie.

V roku 2010 vyhlásenie ADA, AHA a ACCF (American College of Cardiology Foundation) aktualizovalo predošlé spoločné odporúčania pre primárnu prevenciu. Nízka dávka ASA (75–162 mg/deň) pre primárnu prevenciu je primeraná u dospelých pacientov s DM bez predchádzajúcej anamnézy vaskulárneho ochorenia, u ktorých je zvýšené riziko KVO (riziko počas 10 rokov nad 10 %) a nie je zvýšené riziko krvácania. Vo všeobecnosti sem spadá väčšina mužov nad 50 rokov alebo žien nad 60 rokov, ktorí majú jeden alebo viacero z nasledujúcich rizikových faktorov: fajčenie, hypertenzia, dyslipidémia, rodinná anamnéza predčasného KVO a albuminúria.

ASA však nie je viac odporúčaná u pacientov s nízkym rizikom KVO (ženy do 60 rokov a muži do 50 rokov bez závažných rizikových faktorov KVO, riziko KVO počas 10 rokov nižšie ako 5 %), vzhľadom na to, že nízký prínos je prevážený rizikami výrazného krvácania. Klinické závery možno použiť u pacientov so stredným rizikom (mladší pacienti s jedným alebo viacerými rizikovými faktormi alebo starší pacienti bez rizikových faktorov; pacienti s KV-rizikom počas 10 rokov 5–10 %), pokiaľ nebude k dispozícii ďalší výskum. Nedávne kanadské odporúčania nenachádzajú tiež dôkazy pre rutinné podávanie ASA u diabetikov v rámci primárnej prevencie, odporúčajú ho však diabetikom starším  $\geq 40$  rokov, ak majú súčasne nejaký rizikový KV-faktor a nízke riziko krvácania. Použitie aspirínu u pacientov mladších ako 21 rokov je kontraindikované v dôsledku možného rizika Reyeovho syndrómu.

Priemerné denné dávky používané vo väčšine klinických štúdií s diabetikmi boli v rozsahu od 50 do 650 mg, ale najmä v rozsahu od 100 do 325 mg/deň. Všeobecne sa akceptujú nízke dávky ASA (75–100 mg/deň), napriek tomu, že veľkosť dávky a dávkovanie u diabetikov sa diskutujú. Funkcia trombocytov diabetických pacientov je zmenená, nie je však známe, aký prípadný dopad má toto zistenie na dávku ASA potrebnú na dosiahnutie kardioprotektívnych účinkov u pacientov s diabetom. Existuje veľa alternatívnych dráh na aktiváciu trombocytov, ktoré sú nezávislé od tromboxánu A<sub>2</sub>, a preto nie sú citlivé na účinky ASA. Samotné tieto pozorovania preto v súčasnosti nie sú dostatočné na to, aby sa empiricky odporučili vyššie dávky ASA u diabetikov, poprípade rozdelenie dávky ASA (2-krát/deň), i keď sa „aspirínová rezistencia“ zdá byť u diabetikov vyššia, keď sa meria rôznymi metódami ex vivo a in vitro (agregometria trombocytov, stanovenie tromboxánu B<sub>2</sub>).

Bolo dokázané, že klopidogrel znižuje príhody KVO u diabetikov. Odporúča sa podporná liečba v prvom roku po akútnom koronárnom syndróme (pozri nižšie kap. 15.2) alebo alternatívna liečba u pacientov s intoleranciou ASA v rámci primárnej alebo sekundárnej pre-

vencie. Celkovo môžeme konštatovať, že nie je úplná jednota v primárnej prevencii ASA u diabetikov a ako príklad uvedieme odporúčania Európskej kardiologickej spoločnosti pre prevenciu KVO, ktoré neodporúčajú protidoštičkovú liečbu aspirínom u diabetikov, ktorí nemajú klinické prejavy aterosklerotického ochorenia a na druhej strane ostatné odporúčania ACCP 2012 nerobia rozdiel v primárnej prevencii (bez symptómov KVO) medzi diabetikmi a nediabetikmi (na základe ich interpretácie viacerých metaanalýz a štúdií) a odporúčajú primárnu prevenciu ASA v dávke 75–100 mg/deň p.o. u osôb starších 50 rokov.

### 15.1.2 Odporúčania pre ASA

- uvážiť terapiu ASA (75–100 mg/deň) ako stratégiu primárnej prevencie u pacientov s DM1T alebo DM2T so zvýšeným kardiovaskulárnym rizikom (riziko počas 10 rokov  $> 10\%$ ); spadá sem väčšina mužov  $> 50$  rokov veku alebo žien  $> 60$  rokov, ktorí majú najmenej jeden doplňujúci hlavný rizikový faktor (rodinná anamnéza KVO, hypertenzia, fajčenie, dyslipidémia alebo albuminúria)
- ASA by sa nemala odporúčať na prevenciu KVO u dospelých diabetikov s nízkym rizikom KVO (riziko vzniku KVO počas 10 rokov  $< 5\%$ ), ako sú muži  $< 50$  rokov a ženy  $< 60$  rokov veku so žiadnym hlavným doplňujúcim rizikom KVO), kvôli možným nežiadúcim účinkom krvácania, ktoré by kompenzovali potenciálne výhody
- u pacientov v týchto vekových skupinách s viacerými rizikovými faktormi (napr. riziko počas 10 rokov 5–10 rokov) je potrebný klinický úsudok
- u pacientov s diabetom a anamnézou KVO je indikovaná ASA (75–100 mg/deň) ako stratégia sekundárnej prevencie
- u pacientov s KVO a zaznamenanou alergiou alebo intoleranciou na ASA sa má použiť klopidogrel (75 mg/deň)
- kombinovanú terapiu ASA (75–100 mg/deň) a klopidogrelu (75 mg/deň) je vhodné indikovať do jedného roka po akútnom koronárnom syndróme, pokiaľ nie sú kontraindikácie a pokiaľ chorí najmä nemôžu užívať prasugrel alebo tikagrelor (pozri nižšie)

### 15.2 Protidoštičková liečba diabetika s akútnym koronárnym syndrómom

Akútne koronárne syndrómy (AKS) s eleváciou segmentu ST (STEMI), bez perzistujúcej elevácie ST (NSTEMI) a nestabilná angina pectoris (NAP) v EKG-obraze sú pre život ohrozujúce klinické stavy, o to viac u pacientov s DM, u ktorých je všeobecne zvýšené riziko úmrtia na kardiovaskulárne ochorenia. DM môžeme taktiež charakterizovať ako ochorenie s hyperkoagulačným stavom, s endoteliálnou dysfunkciou a s doštičkovou hyperreaktivitou. Arteriálne tromboembolické príhody sú podstatne viac frekventované u pacientov s DM oproti chorým bez DM. AKS vyžadujú okrem správnej diagnostiky, stratifikácie rizika ischemických a krvácajúcich komplikácií aj rýchlu liečbu, najmä antitrombotickú (protidoštičkovú a antitrombínovú – anti-koagulačnú) s vysokou účinnosťou a klinickou spoľah-

livosťou. Hlavnými hráčmi vzniku AKS sú najmä poškodený endotel a aktivované krvné doštičky-trombocyty. Napriek doterajšej mono- alebo duálnej protidoštičkovej liečbe perzistujú trombotické príhody či už v skoršom alebo neskoršom horizonte. Inými slovami povedané, úmrtnosť, infarkt myokardu, trombóza v stente a opakované hospitalizácie pacientov s AKS ostávajú neuspokojivo znížené. Príčin môže byť viac. V kontexte protidoštičkovej liečby tzv. interindividuálna variabilita inhibície doštičkovej reaktivity chorých, najmä klopidogrelu vedie najčastejšie (30–40 %) k pretrvávajúcej vysokej doštičkovej reaktivite. Vieme, že tienopyridín klopidogrel je proliek a variabilita produkcie jeho aktívneho metabolitu sa odvíja napr. od variability citlivosti trombocytu v rôznych klinických situáciách (STEMI, diabetici, obézni chorí, obličková nedostatočnosť), ďalej genetickej variability chorých (polymorfizmus cytochrómu P450 2C19), možných liekových interakcií, nedostatočného dávkovania, funkčnosti gastrointestinálnych esteráz a iných stavov. Pomalý nástup účinku klopidogrelu (2–4 hod pri prvej dávke 600 mg p.o.), jeho nekonzistentnosť v účinku a vyššie uvedené informácie si vynútili hľadanie nových protidoštičkových molekúl k liečbe AKS. Tieto všetky vyššie uvedené skutočnosti sú podstatne akcelerované u chorých s DM, u ktorých nielen primárna, ale aj sekundárna klasická monoterapia (ASA blokuje vznik tromboxanu A<sub>2</sub>) alebo duálna terapia (ASA + klopidogrel – blokuje P2Y<sub>12</sub> receptor pre ADP) alebo prevencia je problematická s neuspokojivým znížením trombotických komplikácií.

### 15.2.1 Protidoštičkový manažment AKS u diabetika (tab. 15.2, s. 144, a tab. 15.3, s. 145)

**Medicína dôkazov (EBM) podľa odporúčaní Európskej kardiologickej spoločnosti pre AKS a tiež SKS a SUMMK: klopidogrel IC (STEMI), IA (NSTE), prasugrel IB, tikagrelor IB pre všetky AKS.**

#### 15.2.1.1 Klopidogrel

- Klopidogrel stále ostáva v liečebnom armamentáriu nielen stabilnej formy ischemickej choroby srdca liečenej angioplastikou s/bez stentu, ale aj v rámci AKS s jednoduchým pravidlom: všade tam, kde sa nemôžu z akýchkoľvek príčin podať nové protidoštičkové lieky prasugrel a tikagrelor, je indikovaný klopidogrel, pokiaľ nemá absolútnu kontraindikáciu; taktiež klopidogrel je indikovaný v dlhodobej liečbe pacienta s KVO, ak má chorý alergiu alebo intoleranciu k ASA.
- Klopidogrel je stále preferovaný v prípade, že existuje indikácia ku kombinovanej dlhodobej antiagregačnej a antikoagulačnej liečbe warfarínom, dabigatranom alebo rivaroxabanom (pacienti s fibriláciou predsiení po AKS a/alebo PKI), aj keď existujú určité EBM-údaje o bezpečnosti podania nových antagonistov ADP-receptorov v 2-kombinácii s perorálnymi antikoagulantami. Klopidogrel zostáva tiež štandardnou liečbou spolu s aspirínom pri fibrinolytickej reperfúzne liečbe STEMI.

#### 15.2.1.2 Prasugrel

Jeho implementácia do klinickej praxe sa odvíja od zásadnej klinickej štúdie TRITON-TIMI-38 (Trial to assess Improvement of Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition with Prasugrel – Thrombolysis in Myocardial Infarction 38) s viac ako 13 000 pacientmi s AKS-STEMI, NSTEMI, NAP liečených PKI, u ktorých sa porovnávala účinnosť a bezpečnosť prasugrelu oproti klopidogrelu. Prasugrel aj klopidogrel sa podával spolu s ASA. Hlavný (primárny) klinicky kombinovaný sledovaný cieľ (endpoint) bol v oboch liečebných skupinách: kardiovaskulárna mortalita + nefatálny infarkt myokardu + nefatálna cievná mozgová príhoda (stroke). Tento primárny endpoint bol signifikantne redukovaný o 18 % v prasugrelovom liečebnom ramene (prasugrel vs klopidogrel: 9,9 % vs 12,1 %;  $p < 0,001$ ). Tento benefit bol už zachytený po 3 dňoch liečby a pretrvával počas celej štúdie (15 mesiacov). Navyše sa významne znížila (o 50 %) frekvencia život ohrozujúcej situácie, ktorou je definitívna trombóza v stente (prasugrel vs klopidogrel: 0,88 % vs 2,03 %;  $p < 0,001$ ).

#### Zhrnutie:

- Prasugrel je nový tienopyridín, ktorý sa ireverzibilne tak ako klopidogrel viaže na receptor P2Y<sub>12</sub>, a tak inhibuje ADP sprostredkovanú agregáciu trombocytov.
- Prasugrel je tiež proliek, avšak k tvorbe jeho aktívneho metabolitu je potrebná iba jedna metabolická cesta (klopidogrel potrebuje dve metabolické cesty).
- Prasugrel má konzistentný protidoštičkový efekt s veľmi rýchlym nástupom účinku 30–45 min po prvej nasycovacej dávke 60 mg p.o. Udržiavacia dávka je 10 mg tbl/deň p.o.
- Súhrne môžeme povedať, že prasugrel je indikovaný a je liekom prvej voľby u diabetikov s AKS (STEMI, NSTE) liečených perkutánnou koronárnou intervenciou (PKI) s implantáciou stentu, ktorí nie sú predliečení klopidogrelom.
- Prasugrel nie je indikovaný v rámci konzervatívneho manažmentu pacienta s/bez DM s akútnym koronárnym syndrómom (AKS). Výsledky štúdie TRILOGY-ACS porovnávajúcej účinnosť prasugrelu oproti klopidogrelu u konzervatívne liečených pacientov s AKS prinieslo sklamanie. Prasugrel sa nemá podávať pacientom s AKS, u ktorých nie je jasná koronárna anatómia a ktorí nebudú liečení PKI, t. j. liečba prasugrelom sa má zahájiť až po realizácii koronárnej angiografie. Naopak, u pacientov s AKS liečených PCI sa má preferovať liečba prasugrelom pred tikagrelorom, pokiaľ nie sú kontraindikácie k liečbe prasugrelom.
- Prasugrel + ASA sa užíva 12 mesiacov po PKI so stenotom pre AKS, pokiaľ nie sú kontraindikácie.
- Prasugrel je potrebné vysadiť pred chirurgickým zákrokom aspoň 7 dní.
- Vzhľadom na závažné a život ohrozujúce komplikácie je prasugrel kontraindikovaný u pacientov s vekom  $\geq 75$  rokov, u pacientov s anamnézou ischemickej alebo krvácavej cievnej mozgovej príhody alebo tranzitórneho ischemického ataku (TIA).
- Je potrebné prísne zvážiť prínos a riziko prasugrelovej liečby u chorých s váhou  $< 60$  kg, o to viac, ak sa

jedná o ženy; u chorých s AKS a s vekom > 75 rokov a s váhou < 60 kg sa nedosiahol čistý klinický benefit liečbou prasugrelom; v tomto ale aj v iných prípadoch je prínosom tiež nový protidoštičkový liek – tikagrelor (pozri nižšie). Ak sa uvaží prínos liečby prasugrelom u pacientov s AKS, ktorí majú telesnú hmotnosť < 60 kg alebo vek > 75 rokov, má sa týmto pacientom prasugrel podávať v redukovanej udržiavacej dávke 5 mg denne.

- Protidoštičková liečba AKS prasugrelom má ešte významnejší prínos u diabetikov (primárny endpoint zníženie o 28 %) vs nediabetici (zníženie o 13 %), a to bez významného zvýšenia krvácajúcich komplikácií (2,6 % vs

2,5 %;  $p = 0,81$ ), najmä u chorých so STEMI – liečených primárnou PKI, u NSTEMI liečených PKI so stentom.

### 15.2.1.3 Tikagrelor

Účinnosť a bezpečnosť tikagreloru u pacientov s AKS boli zhodnotené v štúdiu PLATO (Platelet Inhibition and Patient Outcome). Táto multicentrická randomizovaná dvojito zaslepená štúdia sledovala zníženie závažných kardiovaskulárnych príhod (úmrtie/infarkt myokardu/cievna mozgová príhoda) u pacientov s AKS rovnomerne rozdelených k liečbe klopido-grel + ASA vs tikagrelor + ASA (predliečenie klopido-grelom bolo u všetkých chorých s AKS povolené). Výsledky poukázali na významnú

Tab. 15.2 | Protidoštičková liečba diabetika s akútnym koronárnym syndrómom

ODPORÚČANÁ MEDIKÁCIA
<b>KLOPIDOGREL</b>
Klopido-grel naďalej zostáva v liečebnom armamentárii nielen stabilnej formy ICHS liečenej angioplastikou s/bez stentu, ale aj v rámci AKS s jednoduchým pravidlom: Keď sa nemôžu z akýchkoľvek príčin podať nové protidoštičkové lieky prasugrel a tikagrelor, je indikovaný klopido-grel, pokiaľ nemá absolútnu kontraindikáciu Klopido-grel je taktiež indikovaný v dlhodobej liečbe pacienta s KVO, ak má chorý alergiu alebo intoleranciu k ASA Klopido-grel ostáva tiež štandardnou liečbou spolu s ASA pri fibrinolytickej reperfúznej liečbe STEMI a nateraz aj v situáciách, v ktorých je potrebná antikoagulačná liečba warfarínom, dabigatranom alebo rivaroxabanom
<b>PRASUGREL</b>
Prasugrel je indikovaný a je liekom 1. voľby u diabetikov s AKS (STEMI, NSTE) liečených PKI s implantáciou stentu, ktorí nie sú predliečení klopido-grelom Prasugrel nie je indikovaný v rámci konzervatívneho manažmentu nediabetika a diabetika s AKS (sklamanie účinnosti prasugrelu vs klopido-grelu u konzervatívne liečených chorých s AKS (štúdia TRILOGY-ACS). Prasugrel nemá byť podávaný pacientom, u ktorých nie je známa koronárna anatómia; prasugrel má byť preferovaný (aj pred tikagrelorom) u pacientov s AKS podstupujúcich PCI, ak nemajú kontraindikácie k liečbe (vek > 75 rokov, anamnéza CMP/TIA, telesná hmotnosť < 60 kg) Prasugrel + ASA sa užíva 12 mesiacov po PKI so stentom pre AKS, pokiaľ nie sú kontraindikácie Aspoň 7 dní pred chirurgickým zákrokom je treba prerušiť podávanie Vzhľadom na závažné a život ohrozujúce komplikácie je prasugrel kontraindikovaný rokov: u pacientov vo veku $\geq 75$ u pacientov s anamnézou ischemickej alebo krvácajúcich cievnej mozgovej príhody alebo TIA Je potrebné prísne zvážiť prínos a riziko liečby prasugrelom u chorých s váhou < 60 kg, o to viac ak sa jedná o ženy. U chorých s AKS a vo veku > 75 rokov a s váhou < 60 kg sa nedosiahol čistý klinický benefit liečbou prasugrelom. V tomto ale aj v iných prípadoch je prínosom tiež nový protidoštičkový liek – tikagrelor (pozri nižšie) Protidoštičková liečba AKS prasugrelom má ešte významnejší prínos u diabetikov (primárny endpoint zníženie o 28 %) vs nediabetici (zníženie o 13 %), a to bez významného zvýšenia krvácajúcich komplikácií (2,6 % vs 2,5 %; $p = 0,81$ ), najmä u chorých so STEMI – liečených primárnou PKI, u NSTEMI liečených PKI so stentom
<b>TIKAGRELOR</b>
Tikagrelor na rozdiel od prasugrelu reverzibilne inhibuje P2Y <sub>12</sub> -receptor, zjednodušene povedané reverzibilne potláča aktiváciu a agregáciu trombocytov Má krátky eliminačný polčas, preto po nasycovacej perorálnej dávke 180 mg ho treba dávkovať 2-krát 90 mg tbl. Táto reverzibilita je hypoteticky atraktívna pri nutnosti skorého vysadenia protidoštičkovej liečby (chirurgia, závažné krvácanie). Lepšie je však vysadiť tikagrelor 5 dní pred operáciou, v extrémnych situáciách asi stačí 48–72 hod Tikagrelor nepatrí do skupiny tienopyridínov (tiklopidín, klopido-grel a nový liek prasugrel), ale do novej chemickej triedy antiagregačných molekúl, tzv. cyklo-pentyl-triazolo-pyrimidin. Tento poznatok je dôležitý pre každodennú prax, nakoľko tikagrelor môžu užívať chorí, ktorí majú alergiu na hociktorý tienopyridín (klopido-grel, tiklopidín, prasugrel) Tikagrelor má rýchly nástup účinku (60 min pri prvej dávke 180 mg) oproti klopido-grelu (2–4 hod pri prvej dávke 600 mg), má dobrý bezpečnostný profil a významne znižuje nielen KV-mortalitu, ale aj celkovú mortalitu Tikagrelor je liekom voľby u chorých s DM alebo bez DM, najmä u chorých s konzervatívnym manažmentom AKS a tiež v rámci PKI AKS, u ktorej je prasugrel kontraindikovaný (diabetes ani hyperglykémia nemajú dopad na konzistentný pozitívny liečebný vplyv tikagreloru) Tikagrelor je liekom voľby u všetkých chorých s obličkovou nedostatočnosťou (klírens kreatinínu $\leq 60$ ml/min) Tikagrelor môže byť liekom voľby u pacientov s DM a s obličkovou nedostatočnosťou Na rozdiel od prasugrelu je ho možné podávať (s určitou opatrnosťou) aj u chorých s AKS a s anamnézou ischemickej cievnej mozgovej príhody alebo TIA Pre tikagrelor je, tak ako u prasugrelu, absolútnou kontraindikáciou krvácanie do CNS v anamnéze

ASA – kyselina acetylsalicylová AKS – akútny koronárny syndróm CNS – centrálna nervový systém DM – diabetes mellitus ICHS – ischemická choroba srdca KV – kardiovaskulárny KVO – kardiovaskulárne ochorenie NAP – nestabilná angina pectoris NSTEMI – infarkt myokardu bez elevácie ST-segmentu PKI – perkutánna koronárna intervencia STEMI – infarkt myokardu s eleváciou ST-segmentu TIA – tranzitórny ischemický atak

superioritu tikagreloru + ASA oproti klopidogrel + ASA u hospitalizovaných pacientov s AKS (STEMI, NSTEMI, NAP) – signifikantné zníženie o 16 % závažných aterosklerotických kardiovaskulárnych príhod. Primárny kombinovaný sledovaný ukazovateľ (primárny endpoint) kardiovaskulárna mortalita + nefatálny infarkt myokardu + nefatálna cievna mozgová príhoda (stroke) bol signifikantne znížený v tikagrelorovom liečebnom ramene vs klopidogrelom (9,8 % vs 11,7 %;  $p < 0,001$ ). Tento výsledok sa dosiahol rýchlo v krátkom čase a udržal sa počas 12 mesiacov trvania štúdie PLATO. Čo je pozoruhodné a neočakávané, je taktiež významné zníženie celkovej úmrtnosti zo všetkých príčin (o 22 %;  $p = 0,0003$ ), okrem jednotlivého hodnoteného významného zníženia kardiovaskulárnej mortality (4 % vs 5,1 %;  $p = 0,001$ ), infarktu myokardu (5,8 % vs 6,9 %;  $p = 0,05$ ) a trombózy (o 33 %) v implantovanom stente v koronárnom riečisku v tikagrelorovom ramene chorých s AKS liečených konzervatívne alebo invazívne. Okrem celkového súboru aj všetky zhodnocované podskupiny chorých (diabetici, obličková

nedostatočnosť, STEMI, TIA, vek a iné) profitovali z liečby tikagrelorom a bez zvýšenia veľkého krvácania.

#### Zhrnutie:

- Tikagrelor na rozdiel od prasugrelu reverzibilne inhibuje P2Y<sub>12</sub>-receptor, zjednodušene povedané reverzibilne potláča aktiváciu a agregáciu trombocytov.
- Má krátky eliminačný polčas, preto po nasycovacej perorálnej dávke 180 mg ho treba dávkovať 2-krát 90 mg tbl. Táto reverzibilita je hypoteticky atraktívna pri nutnosti skorého vysadenia protidoštičkovej liečby (chirurgia, závažné krvácanie). Lepšie je však vysadiť tikagrelor 5 dní pred operáciou, v extrémnych situáciách asi stačí 48–72 hod.
- Tikagrelor nepatrí do skupiny tienopyridínov ako (tiklopidín, klopidogrel a nový liek prasugrel), ale do novej chemickej triedy antiagregačných molekúl tzv. cyklo-pentyl-triazolo-pyrimidin. Tento poznatok je dôležitý pre každodennú prax, nakoľko tikagrelor môžu užívať chorí, ktorí majú alergiu na hociktorý tienopyridín (klopidogrel, tiklopidín, prasugrel).

Tab. 15.3 | Tikagrelor a prasugrel v liečbe AKS (STEMI, NSTEMI, NAP)

TIKAGRELOR		PRASUGREL	
<b>indikácie</b>			
STEMI liečený pomocou PKI (aj pacienti už liečení klopidogrelom alebo aj bez koronárnej anatómie)	NSTEMI alebo NAP	STEMI liečený pomocou PKI (aj pacienti už liečení klopidogrelom). Podľa najnovších odporúčaní prasugrel nemá byť podávaný pacientom, u ktorých nie je známa koronárna anatómia	NSTEMI alebo NAP
trombóza stentu pri klopidogrele	konzervatívny <i>alebo</i> invazívny <i>alebo</i> chirurgický postup (aj pacienti už liečení klopidogrelom a bez koronárnej anatómie)	trombóza stentu pri klopidogrele	iba pacienti liečení invazívne (PKI) a až po znalosti koronárnej anatómie
	trombóza stentu pri klopidogrele		trombóza stentu pri klopidogrele
<b>kontraindikácie</b>			
závažná hepatopatia	platí to isté	závažná hepatopatia	platí to isté
aktívne krvácanie		aktívne krvácanie	
st.p. hemoragickej CMP		st.p. hemoragickej CMP	
antikoagulačná liečba*		stav po TIA	
užívanie silných inhibítorov CYP3A4		stav po ischemickej CMP	
alergia na tikagrelor		vek >75 rokov	
		váha < 60 kg	
		*antikoagulačná liečba	
		alergia na prasugrel	
<b>úvodná dávka</b>			
180 mg	to isté	60 mg	to isté
<b>dlhodobá dávka</b>			
2-krát 90 mg	to isté	10 mg	to isté
<b>dĺžka podávania</b>			
12 mesiacov	to isté	12 mesiacov	to isté
<b>skrátene podávanie pri vyššom hemoragickom riziku po implantácii stentu</b>			
DES stent: 6 mesiacov	to isté	DES stent: 6 mesiacov	to isté
BMS stent: 1 mesiac		BMS stent: 1 mesiac	

\*Pacient vyžadujúci chronickú antikoagulačnú liečbu warfarínom, dabigatranom, rivaroxabanom a pod.

**CMP** – cievna mozgová príhoda **DES** – liekový stent/Drug-Eluting Stent **NAP** – nestabilná angina pectoris **NSTEMI** – infarkt myokardu bez elevácie ST-segmentu **STEMI** – infarkt myokardu s eleváciou ST-segmentu **TIA** – tranzitórny ischemický atak

- Tikagrelor má rýchly nástup účinku (60 min pri prvej dávke 180 mg) oproti klopidogrelu (2–4 hod pri prvej dávke 600 mg), má dobrý bezpečnostný profil a významne znižuje nielen kardiovaskulárnu mortalitu, ale aj celkovú mortalitu.
- Tikagrelor je liekom voľby u chorých s DM alebo bez DM, najmä u chorých s konzervatívnym manažmentom AKS a tiež v rámci PKI AKS, u ktorej je prasugrel kontraindikovaný (diabetes ani hyperglykémia nemajú dopad na konzistentný pozitívny liečebný vplyv tikagreloru).
- Liečbu tikagrelorom možno u pacientov s AKS zahájiť bez znalosti koronárnej anatómie, t. j. nie je potrebné čakať do realizácie koronarografického vyšetrenia.
- Tikagrelor je liekom voľby u všetkých chorých s obličkovou nedostatočnosťou (klírens kreatinínu  $\leq 60$  ml/min).
- Tikagrelor môže byť liekom voľby u pacientov s DM a s obličkovou nedostatočnosťou.
- Na rozdiel od prasugrelu je ho možné podávať (s určitou opatrnosťou) aj u chorých s AKS a s anamnézou ischemickej cievej mozgovej príhody alebo TIA. Tak ako u prasugrelu absolútnou kontraindikáciou pre tikagrelor je krvácanie do CNS v anamnéze.
- Jeho ďalšími nežiadúcimi účinkami sú:
  - dýchavica, ktorá často ustupuje bez potreby vysadenia liečby, (ak neustúpi ( $< 1$  % pacientov), tak je potrebné liečbu tikagrelorom vysadiť a nahradiť inou), dýchavica nespôsobuje zhoršenie srdcových a pľúcnych funkcií; je potrebná opatrnosť v indikáciách tikagreloru u chorých s astmou, resp. chronickou obštrukčnou bronchopulmonálnou chorobou v liečbe
  - bradykardia (nevýznamna oproti klopidogrelu), asymptomatické komorové pauzy  $> 3$  sekundy (častejšie

pre tikagrelor vs klopidogrel: 5,8 % vs 3,6 %;  $p = 0,01$ ) v prvé dni podávania tikagreloru najmä u chorých s chronickým srdcovým zlyhávaním, avšak bez závažných klinických dôsledkov vrátane synkopy alebo potreby zavedenia kardiostimulátora, alebo špecifickej farmakoterapie

- zvýšenie kyseliny močovej, a preto nepodávať tikagrelor u pacientov s dnovou nefropatiou, resp. zväžiť jeho podávanie u chorých s hyperurikémiou alebo s dnovou artritídou v liečbe
- nepodávať súbežne tikagrelor a silné inhibítory CYP3A4 (ketokonazol, diltiazem, klaritromycín, ritonavir a iné), nakoľko sa podstatne zvyšuje hladina tikagreloru (zvyšovať hladinu môže aj verapamil, cyklosporín) a opačne nepodávať tiež silné indukto-ry CYP3A4 (rifampicín, dexametazón, karbamazepín a iné), nakoľko sa znižuje účinná hladina tikagreloru, neodporúča sa ani súbežné podávanie so simvastatínom, najmä s vyšším dávkovaním
- pri súbežnom podávaní digoxínu je potrebné sledovať plazmatické hladiny digoxínu (tikagrelor zvyšuje plazmatické hladiny digoxínu)
- Oproti klopidogrelu nie je interakcia tikagreloru s inhibítormi protónovej pumpy včítane omeprazolu.

### 15.3 Záver

Záverom je vhodné zdôrazniť, že okrem liečby rizikových faktorov je u diabetika rozhodujúca optimálna kontrola hyperglykémie, ktorá je zodpovedná napr. za glykáciu proteínov včítane proteínov doštičkových membrán. Protidoštičková liečba je len snahou o príbrzdzenie a tlmenie vysokej doštičkovej hyperreaktivity diabetického pacienta.