

Obsah:

Antiagregační léčba	1
---------------------------	---

ANTIAGREGAČNÍ LÉČBA

Primární hemostáza (vytvoření destičkové zátky) a sekundární hemostáza (stabilizace trombu fibrinovou sítí) jsou funkce důležité pro udržení integrity cévní stěny a zajištění cirkulace. V primární hemostáze zaujímají klíčovou roli *trombocyty*, dominantním momentem sekundární hemostázy je aktivace proteázy *trombinu* vedoucí k *polymerizaci fibrinogenu*. Oba pochody tvoří jeden, navzájem se prolínající celek. Za určitých podmínek je však aktivace hemostázy nevýhodná a život ohrožující a je potřeba její aktivitu tlumit. K inhibici primární hemostázy máme k dispozici *protideštičkové léky* a k sekundární *antikoagulační*.

Fyziologie primární hemostázy: K udržení trombocytu v inaktivním stavu hraje důležitou úlohu intaktní *endotelie*. Ta kontroluje aktivaci destiček různými mechanismy:

- 1) syntézou *prostacyklinu*, který stabilizuje destičku stimulací cyklického adenosinmonofosfátu (cAMP),
- 2) trvalým uvolňováním *oxidu dusnatého* (EDRF), tlumícího aktivaci pomocí cyklického guanosinmonofosfátu (cGMP),
- 3) produkci ektonukleotidáz (zejména CD39/ADPázy) konvertujících významný chemoatraktant a aktivátor trombocytů adenosindifosfát (ADP) na neaktivní adenosinmonofosfát (AMP),
- 4) negativním elektrostatickým nábojem inhibujícím nabíjení trombocytů.

V místě, kde dojde k poškození cévní stěny a obnažení kolagenních vláken v subendoteliálním prostoru, dochází k **adhezi** destiček, tj. k jejich přichycení receptory glykoproteinové povahy (GP Ia/IIa/IIb a GP Ib/IX/V) k vlastnímu kolagenu. Spojení je zprostředkováno bivalentními proteiny: *von Willebrandovým faktorem* (vWf) či *fibronektinem*. Adheze destiček s aktivací receptorů navodí kaskádu biochemických pochodů (tzv. **aktivace**), vedoucích ke změně tvaru (z diskovitěho na amorfni, resp. ameboidní). Proces je provázen uvolněním proagregačních a chemotaktických působků (**sekreční fáze**) a výsledně dochází k aktivaci dalších důležitých receptorů glykoproteinové povahy - *GP IIb/IIIa*. Aktivované destičky secernují ze zásobních granul *ADP* (rozhodující amplifikátor děje), dále *mitogen destičkový růstový faktor* (PDGF), *prokoagulační faktory: destičkový faktor 4* (PF 4), *β-tromboglobulin* a *fibrinogen*. Současně je uvolněn novotvorený vazokonstriktor *tromboxan A₂* (TXA₂), který spolu s ADP trombocyty dále aktivuje a celý děj amplifikuje. Vlastní aktivace trombocytu je zprostředkována řadou povrchových receptorů, zejména *ADP receptory* (typu P2Y₁, P2Y₁₂ či P2X₁), *serotoninovým receptorem*, *adrenalinovým receptorem*, *tromboxanovým receptorem* či *trombinovým receptorem*. Na řadu z těchto receptorů cílíme protideštičkovou léčbu. V další fázi, tj. při **agregaci**, dochází ke změně struktury s obnažením vazných míst početně nejhojnějších receptorů typu GP IIb/IIIa. Tato jejich aktivace umožní vzájemnou vazbu trombocytů bivalentními proteiny (fibrinogenem, vWF, vitronektinem aj.). Vyvrcholením primární hemostázy je uvolnění *fosfolipidů* na povrchu destičky, které významně potencují sekundární hemostázu, tedy polymerizaci rozpustného fibrinogenu na nerozpustnou fibrinovou síť. Do sítě jsou zachyceny trombocyty a „bílý trombus“ se mění na „červený“. Vývoj takto popsané trombogeneze se uplatní zejména v tepenném řečišti, v žilním systému je úloha trombocytů méně významná.

Možnosti ovlivnění primární hemostázy: Klíčové jsou tři základní kroky v procesu formace destičkového trombu: adheze, aktivace a agregace. Tyto děje se snažíme léčebně ovlivnit v situacích, kdy tvorba destičkových agregátů je nevýhodná. Moderní farmakologie nám umožňuje blokovat účinek trombocytů na různých úrovních. Ve fázi klinického zkoušení jsou *blokátoři adheze trombocytů*, směřované zejména proti vWF či přímo na destičkové receptory. V klinické praxi nejčastěji inhibujeme aktivaci: *tromboxanovou cestu* tlumíme *acetylsalicylovou kyselinou* (ASA), *indobufenem* či *blokátoři tromboxanových receptorů*, na cestu zprostředkovanou *receptory ADP* působíme *tiklopidinem* či *klopidogrelem*, *serotoninovou cestu* je možno ovlivnit některými periferními vazodilanciemi, jejichž protideštičkový efekt však je slabý, či konečně aktivaci *trombinových receptorů* tlumíme *plejadou trombinových inhibitorů* (jejichž hlavní význam však je v inhibici koagulace). Dalším, velmi účinným postupem je *blokáda agregace* destiček *inhibitory GP receptorů IIb/IIIa*. Poslední možností je *stabilizace* destiček zvýšením nabídky cAMP (např. *dipyridamolem*) či cGMP (např. *donátory NO*, *prostacyklinem*).

Vzhledem k různému mechanismu účinku protideštičkových léků je jednoznačným trendem **kombinace protideštičkových léků** (působících na různé aktivující receptory nebo blokující aktivaci a agregaci) nebo **kombinace protideštičkových léků** s antikoagulancí (např. kombinace blokátorů aktivace s trombinovými inhibitory či s antagonisty vitamínu K).

Acetylsalicylová kyselina - ASA

Přípravky: ANOPYRIN 30 mg / 100 mg, tbl, GODASAL 100, tbl
Základním mechanismem působení je ireverzibilní acetylace enzymu cyklooxygenázy - syntázy prostaglandinu H₂, prekursoru tromboxanu A₂ (TXA₂) v trombocytech a megakaryocytech a prostacyklinu (PGI₂) v endoteliích. Vzhledem k tomu, že trombocyt jako bezjaderná buňka nemůže syntetizovat cyklooxygenázu de novo, je výsledkem podání ASA snížení tvorby proagregačně a vazokonstrikčně působícího TXA₂, která trvá po dobu života trombocytu, tj. 7-10 dní. Naproti tomu endotelie rychle nahradí postižený enzym a syntéza antiagregačního a vazodilatačního PGI₂ je zachována.

Kyselina acetylsalicylová je absorbována velmi rychle ze zažívacího traktu (desítky minut), vzhledem k tomu, že resorpce probíhá v kyselém prostředí, je aplikace tzv. enterosolventních tablet důležitá. K zajištění optimální acetylace by hladina ASA měla být krátkodobě vysoká, proto ani retardace, ani podávání nízkých dávek vícekrát denně není racionální. Optimální dávka ASA se pohybuje kolem 100 mg jedenkrát denně, pro efekt nižší dávky než 75 mg není dostatek dokladů a vyšší dávky, jak vyplývá z poslední analýzy ATC, nepřináší další pokles trombotických komplikací, narůstá jen počet nežádoucích účinků.

Indikace v rámci sekundární prevence aterosklerózy: poslední publikovaná metaanalýza skupinou Antithrombotic Trialist Collaboration (ATC) zahrnuje celkem 287 studií se 135 tisíci nemocnými^{1/}. Protideštičková léčba (ve většině studií šlo o ASA) vedla ke snížení vaskulárních příhod o čtvrtinu, z toho nefatální IM by-

ly redukovány o třetinu, nefatální cévní mozkové příhody o čtvrtinu a vaskulární mortalita klesla o šestinu. Vedle nemocných s ICHS jsou doklady o příznivém efektu u pacientů s aterosklerózou periferních tepen včetně karotid, u nemocných po cévních mozkových příhodách (včetně TIA) a po revaskularizačních a rekonstrukčních cévních zákrocích (operacích i plastikách). U nemocných po proběhlém IM vedla kombinace ASA s warfarinem k výraznějšímu poklesu kardiovaskulární morbidity i mortality než léčba jednotlivými léky v monoterapii (WARIS).

Indikace v rámci primární prevence aterosklerózy: v této indikaci panuje více nejasností proti jednoznačnosti indikace v sekundární prevenci. V metaanalýze ATC bylo dokumentováno snížení rizika vzniku IM, iktu a kardiovaskulárních fatálních příhod kolem 10 %, tedy méně výrazně proti prevenci sekundární. Výsledky studie Thrombosis Prevention Trial u nemocných se zvýšeným kardiovaskulárním rizikem ukázaly, že podání ASA v dávce 75 mg snížilo incidenci srdečních příhod o 22 %. Také ve studii HOT bylo zjištěno, že ASA u léčených hypertoniků signifikantně redukuje výskyt všech kardiovaskulárních příhod o 15 % a výskyt IM o 36 %. Ze studií vyplývá, že prospěch je zřejmý zejména u diabetiků či u mužů, hypertoniků nad 50 let s přítomností alespoň jednoho rizikového faktoru aterosklerózy. U nemocných s fibrilací síní a s kontraindikací antikoagulační léčby je jako alternativní postup možno podat ASA. Nově byla indikace ASA rozšířena též na nemocné s chronickým selháním ledvin v hemodialyzačním programu.

Klinickým problémem je *rezistence na ASA* - tedy stav, kdy podání ASA nedostatečně inhibuje destičkové funkce. Podle literatury se udává frekvence rezistence mezi 10-30 %, v poslední době při užití specifitějších postupů se prevalence pohybuje kolem 10 %^{2/}. Mechanismus není beze zbytku objasněn, jisté je, že u velké části rezistentních nemocných stojí v pozadí polymorfismus GP receptoru IIa (typ A1/A2). Z klinického hlediska je důležité, že ti to non-responderi mají vyšší riziko trombotických komplikací a že léčba jinými protideštičkovými léky, zejména tienopyridiny, může jejich nepříznivou prognózu zvrátit. V populaci je možno určit rezistenci turbidimetrickou agregometrií systémem PFA 100 po různých podnětech nebo metodou CPG. Monitorování je u nás dostupné na řadě hematologických pracovišť, nicméně není shoda o jednoznačném významu tohoto stanovení. Proto u vysoce rizikových nemocných a zejména u těch, kteří prodělají při léčbě ASA trombotickou příhodu, je žádoucí zavést jinou protideštičkovou medikaci nebo léčbu kombinací.

Při léčbě ASA je nutno počítat se zvýšeným výskytem gastrointestinálních obtíží a zvýšeným rizikem krvácení, nejen ze zažívacího systému; kontraindikací léčby je peptický vřed a bronchospazmy indukované ASA nebo nesteroidními protizánětlivými léky; ASA potencuje účinek antikoagulancií a antidiabetik ze skupiny sulfonylurey. Nedořešena je velmi důležitá otázka inhibice příznivého účinku inhibitorů ACE u chronického srdečního selhání, proto podávání ASA v rámci sekundární prevence při srdečním selhání přísně zvažujeme.

Tienopyridiny

Přípravky: **tiklopidin** - TICLID 250 mg tbl, TAGREN tbl, TICLOPIDIN-RATIOPHARM 250 mg tbl, APO-TIC tbl, IPATON 250 mg tbl, ACLOTIN tbl, APLAKET tbl, **klopidogrel** - PLAVIX tbl. Tienopyridiny jsou selektivní antagonisté ADP receptorů destiček - inhibují vazbu ADP na specifický receptor typu P2Y₁₂, které se, na rozdíl od P2Y₁, účastní pozdějších fází aktivace trombocytu a exprese GP receptoru IIb/IIIa. Oba jsou metabolizovány v játrech cytochromem P450-1A a 3A4 na aktivní metabolity, kdy se uvolní thiolová skupina. Vlastní receptor je tímto thiolem navázán. Díky této kovalentní vazbě je účinek dlouhodobý, trvající řádově týden. Díky relativně pomalé biotransformaci v játrech je nástup účinku tienopyridinů opožděn. U klopidogrelu je možno při podání vysycovací dávky počítat s efektem již po několika hodinách, plný

efekt však je patrný až po 3-4 dnech, u tiklopidinu se plný efekt objevuje dokonce až po 4-7 dnech. Vzhledem k nutnosti obsadit všechny receptory je vhodné u klopidogrelu volit počáteční dávku vyšší, tato nasycovací dávka je 300 mg, udržovací dávka je 75 mg jedenkrát denně. Léčba tiklopidinem nasycovací dávku nevyžaduje, podáváme 500 mg denně v jedné či ve dvou denních dávkách.

Při srovnání s ASA jsou tienopyridiny účinnější, nicméně optimálního účinku dosáhneme jejich kombinací. Vzájemné srovnání tiklopidinu a klopidogrelu ukazuje větší bezpečnost klopidogrelu (zejména ve výskytu neutropenie). Efekt na pokles kardiovaskulární morbidity a mortality či na prevenci trombotických okluzí po intervenci je srovnatelný^{3/}.

Klinický účinek byl testován v řadě indikací. Prvé studie byly prováděny s *tiklopidinem*. Ve studiích CATS či TASS byl dokumentován účinek na snížení rizika *mozkových příhod, infarktu myokardu a úmrtí z kardiovaskulárních příčin* řádově o 20-30 %. Kombinace ASA s tiklopidinem se ukázala výhodnější proti samotné ASA či ASA v kombinaci s warfarinem u nemocných podstupujících *perkutánní transluminální koronární angioplastiku s implantací stentu*, kombinace tiklopidinu s ASA proti klasické léčbě heparin/warfarin vedla u těchto nemocných k většímu snížení mortality/morbidit při současném poklesu krvácivých komplikací (FANTASTIC). Pro pomalý nástup účinku tiklopidinu je velmi výhodné předléčení nemocného několik dnů před plánovaným výkonem. Tiklopidin byl též úspěšně testován u *periferních forem aterosklerózy*, a sice v indikaci prevence *recidivy iktu a u ischemické choroby dolních končetin*.

Zásadní studií, která etablovala postavení *klopidogrelu v sekundární prevenci*, byla studie CAPRIE. V této studii byl porovnáván klopidogrel s ASA v souboru téměř 20 tis. nemocných s vyjádřenou aterosklerózou. Studie prokázala, že klopidogrel snižuje proti ASA relativní riziko iktu, infarktu myokardu a smrti z cévních příčin o 8,7 %. Následné subanalýzy ještě ukázaly, že přínos klopidogrelu je výraznější u vysoce rizikových nemocných (např. po revaskularizaci nebo u diabetiků). U *nestabilní anginy pectoris* byl ve studii CURE u nemocných s akutním koronárním syndromem bez elevace úseku ST dokumentován významný pokles sdruženého ukazatele (úmrtí z kardiovaskulárních příčin, výskyt infarktu či iktu): 9,3 % při léčbě klopidogrelem v kombinaci s ASA proti 11,5 % při samotné ASA. Podobně byl v téže studii (PCI-CURE) u nemocných po *koronární angioplastice s implantací stentu* prokázán pokles stejného ukazatele 30. den po zákroku: 4,5 % proti 6,4 %. Přínos jednorozměrné kombinované medikace klopidogrelem s ASA po koronární intervenci byl potvrzen i ve studii CREDO. Také u klopidogrelu je výhodné předléčení před výkonem, nejméně 6-24 hod.

V současnosti je hlavní těžiště aplikace tiklopidinu u nemocných po intervenci s implantovaným stentem v koronárním nebo periferním řečišti. Léčba by měla trvat 4 týdny po výkonu a je pokládána za levnější alternativu bezpečnějšího klopidogrelu, kterému by měla být dávana přednost. Ve světě je dalšími hlavními indikacemi klopidogrelu prevence atherotrombotických příhod (infarktu myokardu, iktu a úmrtí z kardiovaskulárních příčin) u nemocných v sekundární prevenci (po IM, po iktu či s ischemickou chorobou DK) a snížení rizika kardiovaskulárních příhod u nemocných s akutními koronárními stavy bez elevace úseku ST.

Nejzávažnějším nežádoucím účinkem tiklopidinu je riziko dřeňového útlumu s leukopenií či pancytopenií (objevující se u <1 % léčených) a trombotické trombocytopenické purpury s potenciálně letálním průběhem, monitorace krevního obrazu je proto nutná. Méně závažné jsou průjem či nauzea. Klopidogrel je tolerován výrazně lépe, leukopenie jsou vzácné.

Antagonisté destičkových glykoproteinových receptorů IIb/IIIa (GPIIb/IIIa)

Antagonisté GP IIb/IIIa brání vazbě bivalentních proteinů (fibrinogenu nebo vWF) k membránovým integrinovým receptorům

trombocytů obsazením tohoto receptoru. Vzájemné propojení trombocytů fibrinogenovými můstky je finální krok jejich shlukování. Ačkoliv blokují agregaci navozenou různými agonisty, neovlivňují adhezivitu trombocytů ani koagulační faktory. Podávají se proto současně s jinými protideštičkovými léky či s antikoagulancii. Díky tomu, že neovlivňují ani degranulaci, tedy uvolnění řady vazokonstrikčních, proagregačních a mitogenních působků destičkového původu, je výhodná kombinace s protideštičkovými léky tlumícími aktivaci, zejména s ASA.

Skupina blokátorů GP IIb/IIIa je chemicky heterogenní a zahrnuje 3 hlavní představitele:

1. *fragmenty monoklonálních protilátek* proti GP IIb/IIIa receptorům (*abciximab*)
2. *syntetické inhibitory* - tzv. „malé“ molekuly; většina syntetických GP IIb/IIIa antagonistů jsou peptidová či nepeptidová mimetika sekvencí aminokyselin přítomných ve vazném místě receptoru: Arg-Gly-Asp (RGD sekvence), Lys-Gly-Asp (KGD), což jsou minimální sekvence nutné k inhibici těchto receptorů. Nejznámějším syntetickým inhibitorem je *eptifibatid*, cyklický heptapeptid či nepeptidový *tirofiban*.
3. *orálně aktivní inhibitory* (tzv. „fiban“) - většinou jde o prolečivo konvertované na aktivní metabolit až v krvi.

Výhodou těchto antagonistů je nejen *prevence vzniku destičkových agregátů*, ale i *schopnost disoluce již vzniklého bílého trombu*. V současnosti jsou tři léky schválené pro *perkutánní koronární intervence* a některé nemocné s *akutním infarktem myokardu*: *abciximab* (REOPRO inj), *eptifibatid* (INTEGRILIN 0.75 mg/ml, inf sol, INTEGRILIN 2 mg/ml, inj sol) a *tirofiban* (AGGRASTAT inf cnc).

Abciximab je rekombinantní chimérickou *protilátkou* (kombinace myší části s humánní) s vysokou afinitou k receptoru GP IIb/IIIa a s aditivní aktivitou proti $\alpha_1\beta_3$ integrinu, který zprostředkovává adhezi např. k subendoteliálním strukturám. Ačkoliv hladina abciximabu po přerušení aplikace rychle klesá, protilátka vázaná na destičky a ovlivňující jejich funkci přetrvává ve vazbě až po 14 dní. Z vysoké afinity a *dlouhého účinku* plyne na jedné straně výhodný farmakokinetický profil, na straně druhé však i *děletrvající riziko krvácení*. V řadě studií (EPIC, EPILOG, CAPTURE, EPISTENT, RAPORT) byl prokázán příznivý vliv na pokles mortality u nemocných po elektivních i urgentních PTCA^{4/}. U malého procenta nemocných vzniká těžší *trombocytopenie*, jejíž mechanismus je pravděpodobně na podkladě imunologické reakce, proto je vhodné sledování hladiny trombocytů. V porovnání s ostatními inhibitory GP IIb/IIIa je hlavní indikací abciximabu *prevence trombotických komplikací v průběhu intervenčních výkonů v koronárním řečišti*, zejména u primárních PTCA^{5/}.

Eptifibatid je syntetický, cyklický *heptapeptid* založený na KGD sekvenci. Výhodou je vysoká afinita a specifita k receptorům GP IIb/IIIa, na druhé straně však je rychlá disociace z vazby vedoucí ke *krátkému poločasů účinku* a reverzibilitě působení. Na rozdíl od abciximabu není eptifibatid imunogenní. I eptifibatid je určen k nitrožilnímu podání.

Role eptifibatidu byla prověřena ve dvou studiích (IMPACT II, ESPRIT) v indikaci koronární intervence a po jedné studii (IMPACT AMI) u akutního IM či u nestabilní anginy (PURSUIT). Hlavní indikací eptifibatidu je *zlepšení prognózy při akutních koronárních příhodách u rizikových nemocných*, zejména s pokračující ischémií či s pozitivním titrem troponinu^{5/}.

Tirofiban je *nepeptidový* tyrozinový derivát, který stejně jako eptifibatid má vysokou afinitu a specifitu pro GP IIb/IIIa receptory. Po ukončení aplikace infuze se destičková funkce zotavuje během 2-4 hodin. Tirofiban má vyšší výskyt trombocytopenie oproti eptifibatidu, ale méně ve srovnání s abciximabem. Rovněž s tirofibanem proběhla řada studií v indikaci *akutních koronárních syndromů bez elevace ST*: PRISM, PRISM-PLUS a TIMI-18 TACTICS. Na základě studie PRISM-PLUS byla schvále-

na indikace tirofibanu u nestabilní anginy pectoris a nonST infarktu myokardu.

Perorálně aktivní antagonisté GP IIb/IIIa receptorů: Na rozdíl od příznivých dat získaných u intravenózně podávaných inhibitorů GP IIb/IIIa jsou výsledky s orálně aktivními antagonisty (*xemilofiban*, *sibrafiban*, *roxifiban*, *lefradafiban*, *orbofiban*, *lotrafiban*, aj.) zklamáním. Všechny studie III. fáze zkoušení, především v indikaci chronické ICHS, shledaly vyšší výskyt krvácení při chybění významnějšího přínosu, řada studií byla dokonce zastavena pro vzestup mortality. Jistou naději má ještě další generace fibranů s dlouhým poločasem účinku a pevnější vazbou k receptoru^{6/}.

Protideštičkové léky s omezenými daty průkazu účinnosti

Indobufen (IBUSTRIN tbl) reverzibilně *inhibuje destičkovou cyklooxygenázu* s následnou sníženou tvorbou tromboxanu B₂. Efekt je obdobný jako u ASA, ale vzhledem k *reverzibilitě* blokády jen *krátkodobý*. V současnosti *není dosti podkladů k jednoznačnému určení indikace*, rozhodně by neměl být podáván jako alternativa ASA. Jedním z důvodů jsou zhruba dvacetinásobné náklady na léčbu, druhým je nedostatek validních studií. Klinický efekt byl dokumentován u *fibrilace síní* jako alternativní postup k warfarinu (SINFA) a po *implantaci aorto-koronárního bypassu* jako alternativa kombinace ASA+dipyridamol (SINBA). V prevenci iktu se ukázala profylaxe indobufenem výrazně horší než léčba tiklopidinem (TISS). Indobufen bývá preferován u nemocných s anamnézou vředové nemoci, tento postup však není opodstatněný, indobufen má vzhledem ke stejnému mechanismu účinku obdobný ulcerogenní potenciál jako ASA. Při intoleranci či při rezistenci na ASA je při vyšším kardiovaskulárním riziku indikován tiklopidin či klopido-grel. Těžištem užití indobufenu je *krátkodobá léčba* rizikových osob *při potřebě rychlého ukončení účinku* (např. před plánovanou operací).

Dipyridamol (CURANTYL), v kombinaci s ASA (AGGRENOLX cps) *blokuje fosfodiesterázu*, enzym zodpovědný za degradaci cAMP, molekuly stabilizující trombocyt stimulací tvorby prostacyklinu. Současný stav indikace dipyridamolu charakterizuje nejlépe recentní souhrn prestižní Cochranovy databáze^{7/}. Závěry byly postaveny na základě analýzy 26 studií provedených u téměř 20 tisíc probandů s téměř 1400 kardiovaskulárními úmrtími a více než 3000 příhodami. Dipyridamol ve srovnání s placebem či s kontrolní léčbou neprokázal žádný efekt na kardiovaskulární mortalitu a mírně, tj. o 10 % klesl výskyt kardiovaskulárních příhod. Ani srovnání kombinace dipyridamolu s ASA proti samotné ASA neprokázalo ovlivnění kardiovaskulární mortality, kardiovaskulární příhody však poklesly stejně, tj. o 10 %. Pouze srovnání kombinace dipyridamolu s ASA proti placebo ukazuje pokles kardiovaskulární mortality o 11 % a pokles příhod o 26 % (jako jediný statisticky významný ukazatel). Závěrem autoři konstatují „*Není důkazů, že u nemocných s kardiovaskulárním onemocněním dipyridamol, v kombinaci či bez kombinace s jinou protideštičkovou léčbou snižuje kardiovaskulární mortalitu, i když může snižovat výskyt příhod*“. Vzhledem k tomu, že zejména mezi neurology je oblíbena v rámci *prevence recidivy mozkových příhod* kombinace 200 mg dipyridamolu v retardované podobě v kombinaci s 25 mg ASA (AGGRENOLX), je nutno zmínit práci, ze které tento postup vychází. Ve studii ESPS s více než 6 000 nemocných byla testována dávka 200 mg dipyridamolu v kombinaci s 25 mg ASA podávaná 2x denně proti stejné dávce samotné ASA. Kombinace vedla k 37 % snížení rizika recidivy mozkové příhody proti léčbě samotnou ASA. Bohužel dávka 25 mg ASA nebyla standardní, a proto závěry studie nejsou obecně přijímány.

Některé léky užívané u poruch periferního prokrvení vykazují kromě jiných vlastností též schopnost inhibice destiček. Jde o *pentoxifylin* (inhibitor fosfodiesterázy působící zlepšením deformability erytrocytů snížením hladiny fibrinogenu, potenciací působení endogenního prostacyklinu). Do této skupiny lze zařadit i *naftidro-*

furyl, který je antagonistou serotoninu (vykazujícího pozitivní účinek na shlukování trombocytů prostřednictvím S2 receptorů), který má vedle vazodilatačního působení i protidestičkový vliv. Tyto léky však nejsou primárně užívány jako protidestičkové. Ve skupině eikosanoidů existují látky, které jsou významnými endogenními inhibitory destičkové agregace. Stejně tak při exogenní aplikaci drží tyto vlastnosti. Jde o *prostacyklin* (epoprostenol) a řadu prostaglandinových analogů (*alprostadil*, *iloprost*), které vzhledem k vysoké ceně jsou primárně užívány v jiných indikacích (léčba pokročilé ischemické choroby končetin při nemožnosti revaskularizace, léčba plicní hypertenze apod.). Obdobně nutno uvést, že řada nesteroidních antirevmatik inhibuje cyklooxygenázu a má tak protidestičkový efekt.

Závěrem je možno říci, že kyselina acetylsalicylová zůstává základním protidestičkovým lékem, je schopna snížit o čtvrtinu výskyt vážných cévních příhod ve skupině nemocných se symptomatickou aterosklerózou. Antagonisté receptorů pro ADP - klopido-grel a tiklopidin - jsou účinnější ve srovnání s ASA, neboť snižují riziko vaskulárních příhod o dalších 10 %. Limitem jejich většího rozšíření je vysoká ekonomická náročnost léčby. Kombinace ASA s tiklopidinem a klopido-grelem je významně účinnější v prevenci trombotických komplikací než jednotlivé protidestičkové léky samotné. U nemocných s akutními formami ICHS je výhodná kombinace klopido-grelu s ASA, event. u výrazně rizikových nemocných eptifibatid či tirofiban.

Racionální užití protidestičkové léčby:

- 1) v akutním užití u nemocných s akutními formami ICHS (tj. s infarktem myokardu a s nestabilní anginou pectoris) - ASA, *klopido-grel*, *eptifibatid*, *tirofiban* (event. *tiklopidin*)
- 2) v sekundární prevenci aterosklerózy u nemocných, kteří prodělali IM, iktus nebo tranzitorní ischemickou příhodu - ASA, *klopido-grel*, event. *tiklopidin* či v prevenci recidivy iktu či TIA je možno podat *dipyridamol* v kombinaci s ASA
- 3) u nemocných se stabilní AP, s němou myokardiální ischemií, u kladujících při ICHDK - ASA, *klopido-grel*, event. *tiklopidin*
- 4) v rámci primární prevence u rizikových osob (diabetici či hypertenici s dalším rizikovým faktorem) - ASA
- 5) po revaskularizačních operacích, po zákrocích na koronárních tepnách či v periférii, zejména je-li implantován stent - ASA, *klopido-grel*, *tiklopidin*, *abciximab*, event. *eptifibatid* či *tirofiban*
- 6) při fibrilaci síní (je-li perorální antikoagulační medikace kontraindikována či není-li tolerována) - ASA.

Přehled protidestičkových léků

Generický název	Dávka	Nežádoucí účinky
kyselina acetylsalicylová	obvyklá: 75-300 mg 1x denně	GI krvácení GI toxicita hypersenzitivita
klopido-grel	nasyčovací: 300 mg udržovací: 75 mg 1x denně	průjem kožní vyrážka - rash
tiklopidin	250 mg 2x denně	trombocytopenie neutropenie, rash průjem jaterní dysfunkce
dipyridamol	200 mg 2x denně	bolest hlavy nauzea
abciximab	bolus: 250 µg/kg i.v. infuze: 0,125 µg/kg/min. po 24 - 72 hod.	trombocytopenie krvácení nauzea, horečka
tirofiban	bolus: 0,4-0,6 µg/kg infuze: 0,1-0,15 µg/kg /min. po 24 - 72 hod.	trombocytopenie krvácení
eptifibatid	bolus: 180 µg/kg i.v. infuze: 2,0 µg/kg/min	trombocytopenie krvácení

Literatura:

1. Antiplatelet 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.
2. Howard PA. Aspirin Resistance. *Ann Pharmacoth* 2002, 36: 1620-1624.
3. Bhatt DL et al. Meta-analysis of randomized and registry comparisons of ticlopidine with clopidogrel after stenting. *Am Coll Cardiol* 2002, 39: 9-14.
4. Topol E et al. Multi-year follow-up of abciximab therapy in three randomized, placebo-controlled trials of percutaneous coronary revascularization. *Am J Med* 2002, 113: 1-6.
5. Salam AM et al. Platelet GPIIb/IIIa antagonist in clinical trials for the treatment of CAD. *Expert Opin Investig Drugs* (2002) 11(11): 1645-1658.
6. Leebeck FWG, Boersma E, Cannon CP et al. Oral glycoprotein IIb/IIIa receptor inhibitors in patients with cardiovascular disease: why were the results so unfavourable? *Eur Heart J* 2002, 23: 444-457.
7. De Schryver EL et al. Dipyridamole for preventing stroke and other vascular events in patients with vascular disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003, (1): CD001820.

Postup, jakým jsou naše články připravovány: témata navržená redakční radou jsou zpracovávána vybranými odborníky z oboru a procházejí recenzí a event. dopracováním oponenty a redakční radou. Autor má možnost vlastního kritického pohledu, ale články reprezentují i názor redakční rady. Nadále proto nebudeme autory uvádět, v posledním čísle každého ročníku však naleznete souhrnné poděkování všem, kteří pro nás články do příslušného ročníku napsali. Podobně pracují i ostatní nezávislé lékové bulletiny (např. britský DTB), sdružené v Mezinárodní společnosti lékařských bulletinů (ISDB), jejímž řádným členem jsou Farmakoterapeutické informace od roku 1996.

Farmakoterapeutické informace jsou vydávány Státním ústavem pro kontrolu léčiv s podporou Nadace prof. Skarnitzla a distribuovány jako příloha Věstníku SÚKL a časopisu ČLK zdarma nebo na objednávku za uhrazení poštovného (100,- Kč). Materiál publikovaný ve FI nemůže být používán pro žádnou formu reklamy, prodeje nebo publicity, ani nesmí být reprodukován bez svolení.

Šéfredaktor: MUDr. Marie Alušiková, CSc.

Odborní redaktori: MUDr. Jan Petráček, MUDr. Martina Kotulková

Výkonný redaktor: RNDr. Blanka Pospíšilová, CSc.

Redakční rada: Doc. MUDr. Š. Alušík, CSc., IPVZ; MUDr. Tomáš Doležal, 3. LF UK; Doc. MUDr. J. Fanta, DrSc., FNKV; Prof. MUDr. Z. Fendrich, CSc., FaFUK; MUDr. J. Haber, VFN; Doc. MUDr. M. Lukáš, CSc., VFN; MUDr. J. Lye, Sante; MUDr. B. Seifert, praktický lékař; MUDr. H. Skalická, CSc., soukromý kardiolog; MUDr. M. Šmíd, CSc., SÚKL; MUDr. T. Vaněk, CSc., FNKV; MUDr. J. Zicha, nem. sv. Alžběty, Praha 2; Prof. MUDr. J. Živný, DrSc., VFN.

Poradní sbor: Doc. MUDr. A. Hahn, CSc., FNKV; Doc. MUDr. K. Hynek, CSc., VFN; MUDr. M. Jirásková, CSc., VFN; Doc. MUDr. F. Perlík, CSc., VFN; Doc. MUDr. E. Růžicková, CSc., VFN; Prof. MUDr. J. Švihovec, DrSc., 2. LF UK; Doc. MUDr. P. Vavřík, CSc., VFN; MUDr. V. Vornáčka, FTN.

Náklad 52.000 výtisků

Korespondenci zasílejte na adresu: Redakce FI, Státní ústav pro kontrolu léčiv, Šrobárova 48, 100 41 Praha 10

Na internetu naleznete FI na serveru MEDICLUB.CZ, adresa: www.mediclub.cz/fi, na kterou je též odkok z domovské stránky SÚKL (www.sukl.cz)



ISSN 1211 - 0647