

Antitrombocytovej tromboprolaxia artériových cievnych chorôb a orgánovaskulárnych chorôb

P. Gavorník, A. Dukát, N. Hučková

Súhrn

Antitrombocytovej liečba kyselinou acetylsalicylovou (ASA, aspirínom) viedla k zásadným pokrokom v prevencii a liečbe orgánovaskulárnych (angiovascularných, kardiovaskulárnych, cerebrovascularných, extremovaskulárnych, renovaskulárnych, genitovaskulárnych, mezenteriointestinokolovaskulárnych, bronchopulmovaskulárnych, okulovaskulárnych, otovaskulárnych a ďalších) artériových ischemických chorôb. V súčasnosti dostupné antitrombocytovej lieky (artériotromboprolaxiká) však majú určité limitácie, ktoré by mohlo prekonať zlepšenie dávkovacích režimov, použitie kombinácií liekov s pôsobením na rôzne funkcie trombocytov a predovšetkým nové antitrombocytovej lieky (nové artériové antitrombotiká) so zreteľnými farmakodynamickými účinkami, ktoré ponúkajú výhody rýchlejšieho nástupu, silnejšieho účinku, prípadne reverzibilného pôsobenia na trombocyty.

Kľúčové slová

orgánovaskulárne artériové choroby – artériová trombóza – artériotromboprolaxia – klasické antitrombocytovej lieky – nové antitrombocytovej lieky

Summary

Antiplatelet thromboprophylaxis of arterial vascular diseases. Antiplatelet therapy with acetylsalicylic acid (ASA, aspirin) provided pivotal advances in the prevention and treatment of organovascular (angiovascular, cardiovascular, cerebrovascular, extremity vascular, renovascular, genitovascular, mesentery-intestine-colon vascular, bronchopulmovascular, oculovascular, otovascular and other) arterial ischaemic diseases. Currently available antiplatelet drugs have certain limitations which might be overcome by improved dosing regimens, use of combination of agents affecting different platelet functions and, in particular, by using new antiplatelet drugs (new arterial antithrombotics) with distinct pharmacodynamic properties offering new advantages, including faster onset of action, greater potency, and reversibility of effects.

Keywords

organovascular arterial diseases – arterial thrombosis – arteriothromboprophylaxis – classic antiplatelet drugs – new antiplatelet agents

ÚVOD

Hlavné orgánovaskulárne artériové ischemické choroby – cievnocievne (angiovascularné; vaskulovaskulárne), srdcovocievne (kardiovaskulárne), mozgovocievne (cerebrovascularné), končatinocievne (extremovaskulárne), obličkovocievne (renovaskulárne; nefrovaskulárne), pohlavnocievne (genitovaskulárne), brušnocievne (splanchnikovaskulárne) najmä črevnocievne (mezenteriointestinokolovaskulárne), pľúcnocievne (bronchopulmovaskulárne), kostnôľbovosvalovocievne (osteartromuskulovaskulárne), očnéocievne (okulovaskulárne), ušnocievne (otovaskulárne), zubnocievne (stomatovasku-

lárne) a ďalšie orgánovaskulárne artériové ischemické choroby sú dôležitou manifestáciou nielen systémovej aterosklerózy, ale aj iných **základných artériových cievnych chorôb** (tab. 1) [1,2].

Trombóza je intravitálne zrážanie krvi v cievach (intravaskulárna trombóza) alebo v srdci (intrakardiálna trombóza). Angiotrombóza, ktorá vzniká v artériách, je **artériová trombóza**, pri uvoľnení trombu a jeho pohybe do periférnejších, distálnejších častí tepnového systému ide o **artériovú tromboembóliu (ATE); artériovú tromboembolickú chorobu (ATECH)**. Angiotrombóza, ktorá vzniká v malých cievach, sa presnejšie označuje ako **mikrovasku-**

lárna trombóza; mikroangiopatická trombóza [1–31]. Akútne trombotické a tromboembolické orgánovaskulárne komplikácie patria k hlavným príčinám súčasnej vysokej vaskulárnej morbidity a mortality – **angiopandémia tretieho milénia** [1,2,10,17]. Na rozdiel od vénovej trombózy [1,4] sa v etiopatogenéze artériovej tromboembólie zúčastňujú predovšetkým trombocyty a dysfunkcia endotelu [1,2,4,5,28]. Treba zdôrazniť, že dysfunkcia endotelu a aktivácia trombocytov (angiohemostáza/angiotrombogenéza) majú ústredný význam aj pri vzniku a progresii všetkých stenotizujúco-obliterujúcich artériových cievnych chorôb, vrátane/nielen ateroskle-

Tab. 1. Etiológia orgánovaskulárnych artériových chorôb (základná cievná choroba – morbus fundamentalis; elementaris; causalis) [1,2,10,17,28].

- E1.** ateroskleróza/aterotrombóza
- E2.** arterioloskleróza/arteriolonekróza/arteriolokalcinóza
- E3.** diabetická angiopatia
 - E3.1** diabetická makroangiopatia
 - E3.2** diabetická mikroangiopatia
- E4.** Mönckebergova medioskleróza/mediokalcinóza
- E5.** arteritídy (vaskulitídy)
 - E5.1** primárne vaskulitídy
 - E5.2** sekundárne vaskulitídy
 - E5.3** pseudovaskulitídy
- E6.** kompresívne artériové syndrómy
- E7.** fibromuskulárna dysplázia artérií
- E8.** cystická degenerácia adventície artérií
- E9.** artériová trombóza
- E10.** artériová embólia (tromboembólia)
- E11.** traumatické a posttraumatické arteriopatie
- E12.** fyzikálne arteriopatie
- E13.** chemické a toxické arteriopatie
- E14.** iatrogénne artériové oklúzie
- E15.** disekcia artérií
- E16.** anomálie priebehu artérií (tortuozity, coiling, kinking)
- E17.** komplikovaná artériová aneurizma
- E18.** artériovo-vénová fistula
- E19.** zriedkavé artériové choroby a poruchy (rare diseases; orphan diseases)
 - E19.1.** štruktúrna hemoglobínopatia S (drepanocytóza)
 - E19.2.** Andersenova-Fabryho choroba
 - E19.3.** kalcifylaxia (calciphylaxis)
 - E19.4.** Marfanov syndróm
 - E19.5.** Ehlersov-Danlosov syndróm
 - E19.6.** idiopatická cystická nekróza médié aorty
 - E19.7.** Loeysov-Dietzov syndróm
 - E19.8.** aneuryzmovo-osteoartritický syndróm
 - E19.9.** Turnerov syndróm
 - E19.10.** mitochondriové vaskulárne zriedkavé choroby; napr. MELAS
 - E19.11.** moyamoya choroba
 - E19.12.** monogénové systémové choroby malých ciev
 - E19.12.1** CADASIL
 - E19.12.2** CARASIL
 - E19.12.3** CRV / HERNIS
 - E19.13.** koarktácia aorty
 - E19.14.** amyloidová angiopatia
 - E19.15.** ďalšie zriedkavé artériové cievne choroby

MELAS – myopatia, encefalopatia, laktátová acidóza, stroke like epizódy, **CADASIL** – cerebrálna autozómovo dominantná arteriopatia so subkortikálnymi infarktmi a s leukoencefalopatiou, **CARASIL** – cerebrálna autozómovo recesívna arteriopatia so subkortikálnymi infarktmi a s leukoencefalopatiou, **CRV/HERNIS** – cerebroretinálna vaskulopatia a hereditárna endotelopatia s retinopatiou, nefropatiou a ischemickými mozgovými príhodami

rózy-aterotrombózy (tab. 1). Artériová trombóza a vazospazmus (vazokonstrikcia) sú dva hlavné dynamické faktory

akútnej instabilnej artériovej stenózy (obštrukcie) a príslušných orgánovaskulárnych akútnych instabilných ischemic-

kých chorôb (syndrómov) [1,2,10,17,28]. Z toho vyplýva, že antitrombocytové lieky (nazývané nesprávne aj ako antiagreganciá) by mali mať nielen antitrombogénne, ale aj angioprotektívne (vaskuloprotektívne) účinky [1–23].

KOMPLEXNÉ ANGIOCENTRUM/KOMPLEXNÉ VASKULÁRNE CENTRUM

Pacienti s akútnymi instabilnými orgánovaskulárnymi chorobami by mali byť čo najrýchlejšie transportovaní do **komplexného angiocentra** (ktorého súčasťou by mala byť angiovaskulárna jednotka, cerebrovaskulárna jednotka, kardiovaskulárna jednotka, končatinovocievna jednotka, splanchnikovaskulárna jednotka a prípadne ďalšie orgánovaskulárne jednotky) s okamžitou možnosťou komplexnej neinvazívnej a invazívnej cievnej a orgánovaskulárnej diagnostiky a urgentnej/emergentnej, kauzálnej, neinvazívnej aj invazívnej (klasickej angiochirurgickej a/alebo endovaskulárnej) liečby. Je objektívne potrebné, aby sa v klinickej praxi efektívne využívali všetky možnosti dynamicky sa vyvíjajúcej **angiológie/vaskulárnej medicíny** a materiálo-technicky a personálne budovali moderné komplexné vaskulárne centrá, schopné neodkladne a efektívne riešiť akútne cievne príhody nielen v kardiovaskulárnej a cerebrovaskulárnej oblasti, ale v každej cievnej i orgánovocievnej oblasti. Výber najvhodnejšieho terapeutického postupu a indikácie k invazívnej liečbe v angiocentrách by nemali byť výsadou jednotlivca. Je výsledkom vzájomnej diskusie referujúceho (ošetrojúceho) lekára, internistu-angiológa, angiochirurga a intervenčného vaskulárneho rádiológa („**angiotrio**“; „**vascular team**“), kardiológa, neurológa, všeobecného internistu, anesteziológa-intenzivistu a podľa potreby ďalších orgánových špecialistov (**vaskulárny indikačný seminár – VIS**). Na jej konci by malo byť odporúčanie pre pacienta, ako súčasť **vaskulárneho indikačného protokolu (VIP)** [1,2,10,17,28].

K 1. línii prevencie a liečby vaskulárnych a orgánovaskulárnych artériových

chorôb patrí **antitrombotická prevencia/terapia**, pod ktorou rozumieme všetky liečebné opatrenia, ktoré majú zabrániť vzniku trombózy, zamedziť progresii trombu a jeho embolizácii, a ktoré majú zlikvidovať už vzniknutý trombus. Rozdeľuje sa na päť skupín: antitrombocytovú, fibrinolytickú (trombolytickú), antikoagulačnú, kombinovanú a substitučnú antitrombotickú liečbu [1,2,4,5,28].

ANTITROMBOCYTOVÉ ANTITROMBOTIKÁ

Antitrombocytové (protidoštičkové) lieky, artériové antitrombotiká; artériotrombopropylaktiká sú samostatnou skupinou antitrombotík, ktoré sa používajú v primárnej a sekundárnej prevencii/liečbe artériovej a mikrovaskulárnej trombózy pri všetkých vaskulárnych (tab. 1) i orgánovaskulárnych artériových chorobách. Delia sa na dve základné skupiny: klasické a nové protidoštičkové lieky [1–5,10,28].

1. Klasické antitrombocytové lieky (klasické artériové antitrombotiká)

Podľa mechanizmov účinku sa klasické antitrombocytové lieky obvykle delia na štyri podskupiny (tab. 2).

1.1. Inhibítory cyklooxygenázy sú lieky, ktoré inhibujú enzým cyklooxygenázu (COX_1) a tým tvorbu tromboxanu A_2 (TXA_2). **Acetylsalicylová kyselina (ASA)** – Anopyrin, Aspirin protect, Cardioral, Preventax, Stadapyrin, Vasopirin) je najpoužívanejším antitrombocytovým liekom v klinickej medicíne. Účinok ASA je ireverzibilný a kompletný, už pri pomerne malej dávke (30 mg) zasiahne celú populáciu cirkulujúcich trombocytov a účinok trvá počas celého ich života (7 – 10 dní). Pri dlhotrvajúcej liečbe je účinná dávka 75 – 160 (325) mg denne. Pri tejto dávke nie je ovplyvnená cyklooxygenáza (COX_2) v monocytoch a makrofágoch, nedochádza k potlačeniu tvorby prostacyklínu v endotelových bunkách, navyše pri vyšších dávkach stúpa aj riziko nežiaducich účinkov, predovšetkým gastrointestinálnych eró-

Tab. 2. Klasické artériové antitrombotiká (klasické antitrombocytové lieky) [1,2,4,10,17,28].

1. inhibítory cyklooxygenázy (COX_1)
2. antagonisty receptorov P_2Y_{12} (tienopyridíny)
3. antagonisty GPIIb/IIIa ($\alpha IIb\beta_3$) receptorov (tzv. skutočné antiagreganciá)
4. inhibítory fosfodiesterázy (PDE_3)

zií a krvácania [4,5,15]. Veľký počet štúdií (prehľad 332 prác je uvedený v ostatnom 9. vydaní konferencie ACCP) [4,5] potvrdil asi 25% redukciiu relatívneho rizika vaskulárneho úmrtia, čo viedlo k zavedeniu ASA ako štandardného lieku pri primárnej i sekundárnej prevencii artériových stenotizujúcich (obliterujúcich) chorôb a orgánovaskulárnych ischemických chorôb. ASA je aj súčasťou „polypill“, napr. s betablokátorom bisoprololom (Betapres 5 mg/75 mg tbl). V súčasnosti nie je ASA v primárnej prevencii bez dôkazu orgánovaskulárnej choroby a jej ekvivalentu odporúčaná [4,5,15]. Dávno diskutovaným problémom je **aspirínová rezistencia**, fenomén klinickej neúčinnosti (zlyhania ASA v prevencii artériovej trombózy) a/alebo fenomén laboratórnej neúčinnosti ASA (neschopnosť laboratórne dokázať inhibíciu trombocytových funkcií). Vyskytuje sa v rozmedzí 5 – 45 %, etiopatogenéza je multifaktoriálna. Okrem menšieho podielu farmakokinetických a farmakodynamických príčin sa všeobecne zdôrazňuje faktor nonkompliance [1–5,8,18,21]. V skutočnosti sa za fenoménom zlyhania akejkolvek vaskulárnej prevencie skrýva s veľkou pravdepodobnosťou komplexný problém endotelovej dysfunkcie, ktorú zatiaľ ani kvantitatívne, ani kvalitatívne štandardne neurčujeme.

Medzi lieky, ktoré reverzibilne inhibujú COX_1 a tým aj tvorbu TXA_2 (pri ukončení liečby sa obnovuje funkcia trombocytov do 24 hod) patrí **indobufen** (Ibustrin) 200 mg tbl a **sulfinpyrazon** (Anturan), ktorý má navyše aj urikozurický efekt (nie je u nás registrovaný) [28].

1.2. Antagonisty receptorov P_2Y_{12} (tienopyridíny). Tienopyridínové deriváty selektívne inhibujú trombocytový ADP receptor P_2Y_{12} , kľúčový pre signálnu

aktiváciu, adhéziu a agregáciu trombocytov. Patrí sem **tiklopidín** (Aclostin, Ticlopidin) 250 mg tbl; a jeho 6-krát účinnejší následník **klopidogrel** (Clopidogrel, Clopigamma, Egitromb, Trombex, Zyllt) 75 mg tbl, zároveň s menším rizikom nežiaducich účinkov, najmä neutropénie a trombotickej trombocytopenickej purpury (TTP). Inhibícia trombocytov závisí od dávky, pričom účinné potlačenie funkcií sa dosiahne po 2 – 3 dňoch užívania 500 mg tiklopidínu alebo 75 mg klopidogrelu. Blokáda je ireverzibilná, nie je ovplyvniteľná trombocytovým koncentrátom, funkcia sa upravuje 7 – 10 dní po vynechaní klopidogrelu. Postupy pre použitie klopidogrelu sa neustále prehodnocujú a inovujú, keďže ostatné štúdie prinášajú nové výsledky i prekvapenia pri **duálnej antitrombocytovej liečbe** (kombinácia ASA a klopidogrel) i pri **tripleťnej antitrombocytovej liečbe** (naviac aj cilostazol alebo antagonista GPIIb/IIIa receptorov) a tiež pri **tripleťnej kombinovanej antitrombotickej liečbe** (okrem ASA a klopidogrelu buď warfarín, alebo nové antikoagulačné lieky (NOAC) a direct oral anticoagulants (DOAC)) [1–5,18–23,28]. **Klopidogrelová rezistencia** sa opisuje u 10 – 33 % pacientov. Príčinou „slabej odpovede“ na klopidogrel môže byť okrem nedostatočnej dávky, nedostatočnej absorpcie, nonkompliance, variabilnej transformácie lieku na aktívny metabolit (závislej od aktivity cytochrómu P-450-3A4) aj multifaktoriálna patogenéza artériovej endotelovej dysfunkcie a artériovej tromboembólie [1–5,8].

1.3. Antagonisty receptorov GPIIb/IIIa ($\alpha IIb\beta_3$); blokátory trombocytových fibrinogénových receptorov (tzv. skutočné antiagreganciá) sú treťou skupinou klasických antitrombocytových lie-

Tab. 3. Nové artériové antitrombotiká (nové antitrombocytové lieky) [1,2,4,10,17,28].

1. inhibítory adhézie trombocytov:
 - 1.1. antagonisty von Willebrandovho faktora (vWF)
 - 1.2. antagonisty receptoru GPVI
 - 1.3. antagonisty receptoru GPIb
2. inhibítory TP (tromboxán/prostaglandínových) receptorov
3. kombinované blokátory tromboxán-syntetázy a TP receptorov
4. inhibítory trombínových (PAR-1, PAR-4) receptorov
5. noví antagonisty P₂Y₁₂ receptorov
6. nové perorálne inhibítory GPIIb/IIIa (αIIbβ3) receptorov

kov, ktorej vývoj bol inšpirovaný Glanzmanovou trombasténiou, pri ktorej tento receptor chýba [4,5]. V súčasnosti sa používajú tri lieky na parenterálne intravenózne použitie. **Abciximab** (Reo-Pro) je Fab fragment monoklonálnych myších protilátok proti humánnemu glykoproteínu IIb/IIIa. **Eptifibatid** (Integrilin 0,75 mg; 2 mg/ml amp) je cyklický heptapeptid, obsahujúci sekvenciu Lys-Gly-Asp. **Tirofiban** (Aggrastad) je nepeptidický tyrozinový derivát s nízkou molekulovou hmotnosťou, ktorého štruktúra napodobňuje sekvenciu Arg-Gly-Asp na molekule fibrinogénu, ktorá zodpovedá za jeho väzbu na receptor GPIIb/IIIa. Spolu s nárazovou liečbou klopidogrelom majú svoje miesto v neivazívnej liečbe akútnych cievnych trombotických príhod, najmä v koronárnej oblasti cirkulácie u vysokorizikových osôb. K hlavným nežiaducim účinkom patrí krvácanie a trombocytopenia. V predklinickom sledovaní je Z4A5.

1.4. Inhibítory fosfodiesterázy (PDE3) a akcelerátory zvyšovania cAMP v trombocytoch blokádou konverzie cAMP na neaktívny AMP sú štvrtou skupinou klasických artériových antitrombotík. **Dipyridamol** nemá samotne podávaný lepšie výsledky ako ASA a klopidogrel. Dvojkombinovaný liek dipyridamol 200 mg + 25 mg ASA (Aggrenox 200/25 mg tbl) sa uprednostňuje pri sekundárnej prevencii náhlej cievnej mozgovej príhody [12,24].

Cilostazol (Cilostazol, Cilozek, No-claud, Pladizol) je chinolínový derivát, inhibujúci fosfodiesterázu (PDE₃) a pô-

sobiaci ako vazodilatátor, má aj účinok na plazmatické lipidy (znižuje triacylglyceroly a zvyšuje HDL cholesterol). Je schválený americkým FDA už od roku 1999 pre liečbu končatinovocievnej artériovej choroby. Porovnávacie štúdiá cilostazolu a pentoxifylínu, ktoré sú v USA schválené na liečbu končatinovocievnej artériovej choroby, preukázala vyššiu účinnosť cilostazolu [25]. V súčasnosti je cilostazol súčasťou tripletnej antitrombocytovej liečby aj v iných orgánovaskulárnych oblastiach [2,16,28].

Triflusal (Disgren) má napriek štruktúrnej i funkčnej podobnosti s ASA, vrátane ireverzibilnej blokády cyklooxygenázy (preferenčne COX₂), viacero odlišností. Jeho hlavný metabolit – kyselina hydroxytrifluormetylbenzoová (HTB) inhibuje fosfodiesterázu a zvyšuje obsah cAMP v trombocytoch [1–5]. U nás bol deregistrovaný.

Slabšie antitrombocytové antitrombotické účinky majú aj niektoré vazoaktívne lieky, napríklad **naftidrofuryl** (Enelbin 100 ret tbl) blokuje serotonínové receptory typu 5-HT₂; **molsidomín** (Corvaton, Corvaton forte, Corvaton retard tbl) zvyšuje cGMP v trombocytoch, obdobne ako niektoré vazodilatačné prostanoidy – **alprostadil** (Prostavasin 20 µg amp pro inf; Alprostan 0,1 mg amp pro inf) [1–5].

2. Nové antitrombocytové lieky (nové artériové antitrombotiká)

Vývoj nových protidoštičkových liekov dnes smeruje ku komplexnejšiemu potlačeniu funkcií trombocytov. Podľa mechanizmu účinku sa rozdeľujú do minimálne šiestich podskupín [1–5] (tab. 3).

2.1. Inhibítory adhézie trombocytov sa zatiaľ v klinickej praxi nepoužívajú. Možno ich rozdeliť na tri špecifické podskupiny: **Antagonisty von Willebrandovho faktora (vWF)** sú väčšinou v II. fáze klinického skúšania (AJW200; ARC1779; ALX-0081; ALX-0681), v predklinickom skúšaní je ARC15105; a 82D6 A3. **Antagonisty receptoru GPVI** nedávno úspešne ukončili I. fázu klinického skúšania. Do tejto podskupiny patrí PR-15 (revacept) a DZ-697b. **Antagonisty receptoru GPIb**, napríklad h6B4-Fab; GPGP-290; SZ2 sú v predklinickom sledovaní.

2.2. Inhibítory TP (tromboxán A₂/prostaglandín H₂) receptorov. Klinické skúšanie vapiroprostu sa zastavilo pre neúčinnosť v prevencii artériovej restenózy, novší **terutroban** je derivát 2-amino tetralínu s prolongovaným účinkom, ktorý v predklinických skúškach ukázal trojaký (antitrombotický, vazodilatačný a antisklerotický) účinok. V súčasnosti prebieha už III. fáza klinického skúšania v sekundárnej prevencii artériovej trombozy. V I. fáze je Z-335, v predklinickom sledovaní je BM-573.

2.3. Kombinované inhibítory tromboxán-syntetázy a TP receptorov. Takúto kombinovanú inhibíciu spôsobujú tri prípravky. Terbogrel je orálne účinná látka, ktorej klinické skúšanie bolo zastavené v II. fáze pre nežiaduce účinky (bolesti v dolných končatinách). Ridogrel je aminooxypentanová kyselina, používaná aj v liečbe zápalových črevných chorôb. Pikotamid znižoval kardiovaskulárnu mortalitu u diabetikov s končatinovocievnu artériovou chorobou. V ostatných ACCP odporúčaníach nie sú uvedené [4].

2.4. Inhibítory trombínových (PAR-1, PAR-4) receptorov. Okrem inhibície „proteázami aktivovaných receptorov“ a následnej inhibície agregácie trombocytov, potláčajú aj uvoľnenie a expresiu zápalových mediátorov, čím blokujú účasť zápalu na aterogenéze. SCH 530348 (Voraparax) – syntetický analóg himbacínu, mal zastavený vývoj v III. fáze klinického skúšania pre vysoký výskyt intrakraniálneho krvácania. E5555 (Atoparax) je v II. fáze. V predklinickom sledo-

Tab. 4. Základné vlastnosti antagonistov P2Y₁₂ receptorov [voľne podľa 33].

Vlastnosť	Klopidogrel	Prasugrel	Tikagrelor	Kangrelor
blokáda receptora	ireverzibilná	ireverzibilná	reverzibilná	reverzibilná
proliek (prodrug)	áno	áno	nie	nie
polčas	asi 6 hod	asi 7 hod	8 – 12 hod	3 – 5 min
typ väzby	kompetitívny	kompetitívny	nonkompetitívny	neurčený
spôsob podávania	orálny (p.o.)	orálny (p.o.)	orálny (p.o.)	intravénový
frekvencia	1× denne	1× denne	2× denne	bolus + infúzia
začiatok účinku	2 – 8 hod	0,5 – 4 hod	0,5 – 4 hod	asi 2 min
trvanie účinku	5 – 7 dní	7 – 10 dní	3 – 5 dní	30 – 60 min
liekové interakcie	CYP2C19	nie	CYP3A	nie
nasyčovacia dávka	300 – 600 mg	60 mg	180 mg	30 µg/kg hmotnosti
udržiavacia dávka	75 mg denne	10 mg denne	2× 90 mg denne	4 µg/kg/min

vaní sa ďalšie dve látky tejto skupiny: SCH 205831, SCH 602539.

2.5. Noví antagonisti receptorov P₂Y₁₂ (tab. 4) sú snáď najviac v súčasnosti sledovanou skupinou antitrombocytových liekov [1–32]. **Tikagrelor** (Brilique) 90 mg tbl, je reverzibilný inhibítor, indikovaný pri akútnych koronárnych syndrónoch. Liečba sa má začať iniciálnou dávkou 180 mg (2 tablety) a potom sa má pokračovať v dávke 1 tableta 2× denne. Súčasne sa podáva ASA. **Prasugrel** (Efient 5 mg; 10 mg tbl), je ireverzibilný tienopyridínový derivát, účinnejší než klopidogrel, ktorý je indikovaný pri akútnych koronárnych syndrónoch, pri primárnej perkutánnej koronárnej intervencii (p-PKI). Liečba sa zahajuje obvykle jednorazovou nárazovou dávkou 60 mg užitou nalačno a potom sa pokračuje v dávke 1 tableta (10 mg) 1× denne. Pacienti užívajúci tento liek majú tiež denne užívať ASA v dávke 75 mg až 325 mg. **Kangrelor** (Kengrexal 50 mg pro inf) je nedávno (23. 3. 2015) registrovaný selektívny priamy a reverzibilný inhibítor P₂Y₁₂ receptora na intravénovú aplikáciu s rýchlym nástupom účinku a biologickým polčasom 3 – 5 min. Účinok trvá asi 30 min, čo môže byť výhodou pri perkutánnych koronárnych intervenciách, vyžadujúcich urgentný chirurgický výkon [1,2,13,14,18–23,33]. V klinickom skúšaní sú aj ďalšie, napr. elinogrel.

2.6. Nové perorálne inhibitory GPIIb/IIIa (αIIbβ3) receptorov. Na rozdiel od vysokoúčinných intravénových antagonistov GPIIb/IIIa, štúdie s perorálnymi prípravkami (xemilofiban, orbofiban, sibrafiban, lotrafiban), ktoré zahŕňali asi 40 000 pacientov, neukázali vyššiu účinnosť oproti ASA, ani v kombinácii s ASA nemali vyššiu účinnosť ako placebo. Celkovo sa pozoroval aj vyšší výskyt krvácania [1–5,21].

ZÁVER

V súčasnosti najpoužívanejšie klasické antitrombocytové antitrombotiká patria medzi esenciálne lieky v primárnej i sekundárnej prevencii prakticky všetkých vaskulárnych i orgánovaskulárnych artériových chorôb. Majú však aj určité limitácie, dané najmä rizikom krvácania a fenoménom rezistencie s recidivami akútnych instabilných vaskulárnych príhod v rôznych orgánových oblastiach. Minimálnymi cieľmi orgánovaskuloprotektívnej terapie okrem optimálnej antitrombocytovej angiohemostázy sú normotenzia, normolipidémia, euglykémia a normohmotnosť. Výsledky viacerých v súčasnosti prebiehajúcich kontrolovaných klinických štúdií s novými antitrombocytovými liekmi pri rôznych liečebných postupoch, očakávame s nádejou, že v budúcnosti budeme mať k dispozícii ešte účinnejšie a bezpečnejšie artériové antitrombotiká.

Literatúra

- Gavorník P. Angiológia 2 pre všeobecných praktických lekárov. Arteriológia. 1. vyd. Annecy-le-Vieux, Berlín, Bratislava, Budapešť, Praha, Sofia, Stuttgart, Varšava. Dr. Josef Raabe 2014: 174 s.
- Gavorník P, Dukát A, Gašpar L. Súčasná a budúcnosť farmako-artériotrombopropylaxie v klinickej praxi. Odporúčania Angiologickej sekcie Slovenskej lekárskej komory. Vnitr Léč 2013; 59(12): 1081–1087.
- Poredoš P, Jezovnik MK, Kalodiki E et al. Medical management of patients with peripheral arterial disease. Int Angiol 2015; 34(1): 75–93.
- Antithrombotic therapy and prevention of Thrombosis, 9th ed.: American College of Chest Physicians (ACCP) evidence-based clinical practice guidelines. Chest 2012; 141 (2 Suppl): e15–e801S. doi: 10.1378/chest.11-2290.
- Eikelboom JW, Hirsh J, Spencer FA et al. Antiplatelet drugs. In: Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed.: American College of Chest Physicians (ACCP) evidence-based clinical practice guidelines. Chest 2012; 141 (2 Suppl): e895–e1195. doi: 10.1378/chest.11-2293.
- Tanriover MD, Rigby S, van Hulsteijn LH et al. The working group on professional issues, European Federation of Internal Medicine (EFIM). What is the role of general internists in the tertiary or academic setting? Eur J Intern Med 2015; 26(1): 9–11. doi: 10.1016/j.ejim.2014.11.004.
- Sorita A, Ahmed A, Starr SR et al. Off-hour presentation and outcomes in patients with acute ischemic stroke: A systematic review and meta-analysis. Eur J Intern Med 2014; 25(4): 394–400. doi: 10.1016/j.ejim.2014.03.012.
- Kriška M, Gajdošík J, Dukát A et al. (eds). Zlyhanie farmakoterapie. Možnosti prevencie. 1. vyd. Bratislava: Slovak Academic Press 2015.
- Birns J, Qureshi S, Chen R et al. Endovascular stroke therapy. Eur J Intern Med 2014; 25(7): 584–591. doi: 10.1016/j.ejim.2014.06.025.

10. Gavorník P, Dukát A, Gašpar L et al. Cerebrovaskulárna aterosklerotická choroba ako jedna z mnohých orgánovovaskulárnych chorôb systémovej aterosklerózy. *Ateroskleróza* 2015; 19(1–2): 700–709.
11. Gašpar L, Gašparová I. Význam ambulantného monitorovania krvného tlaku a ambulantného monitorovania EKG u pacientov s koronárnou chorobou srdca. *Forum Diab* 2015; 4(1): 45–49.
12. Jauch EC, Saver JL, Adams HP et al. The American Heart Association Stroke Council, Council on Cardiovascular Nursing, Council on Peripheral Vascular Disease, and Council on Clinical Cardiology. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2013; 44(3): 870–947. doi: 10.1161/STR.0b013e318284056a.
13. Roffi M, Patrono C, Collet JP et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. Task force for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2016; 37(3): 267–315. doi: 10.1093/eurheartj/ehv320.
14. Steg G, James SK, Atar D et al. 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(20): 2569–2619. doi: 10.1093/eurheartj/ehs215.
15. Parekh PJ, Oldfield EC^{4th}, Johnson DA. Current strategies to reduce gastrointestinal bleeding risk associated with antiplatelet agents. *Drugs* 2015; 75(14): 1613–1625. doi: 10.1007/s40265-015-0455-1.
16. Rogers KC, Oliphant CS, Finks SW. Clinical efficacy and safety of cilostazol: critical review of the literature. *Drugs* 2015; 75(4): 377–395. doi: 10.1007/s40265-015-0364-3.
17. Gavorník P, Dukát A, Gašpar L et al. Choroby aorty – diagnostika, klasifikácia a princípy manažmentu. *Kardiol Rev Int Med* 2014; 16(6): 493–500.
18. Remková A, Remko M. Antitrombotiká v klinickej praxi. 1. vyd. Bratislava: Samedí 2014.
19. Ntalas IV, Milionis HJ, Kei AA et al. Antiplatelet treatment in the secondary prevention of coronary and cerebrovascular disease: is there any place for novel agents? *Angiology* 2014; 65(6): 473–490. doi: 10.1177/0003319713499609.
20. Raparelli V, Proietti M, Napoleone L et al. Asymptomatic peripheral artery disease and antiplatelet management. *VASA* 2014; 43(5): 309–325. doi: 10.1024/0301-1526/a000369.
21. Andreotti F, Rocca B, Husted S et al. The ESC Thrombosis Working Group. Antithrombotic therapy in the elderly: expert position paper of the European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis. *Eur Heart J* 2015; 36(46): 3238–3249. doi: 10.1093/eurheartj/ehv304.
22. Byrne RA, Joner M, Kastrati A. Stent thrombosis and restenosis: what have we learned and where are we going? The Andreas Grüntzig Lecture ESC 2014. *Eur Heart J* 2015; 36(47): 3320–3331. doi: 10.1093/eurheartj/ehv511.
23. Camici GG, Savarese G, Akhmedov A et al. Molecular mechanism of endothelial and vascular aging: implications for cardiovascular disease. *Eur Heart J* 2015; 36(48): 3392–3403. doi: 10.1093/eurheartj/ehv587.
24. Diener HC, Cunha L, Forbes C et al. European Stroke Prevention Study. 2. Dipyridamole and acetylsalicylic acid in the secondary prevention of stroke. *J Neurol Sci* 1996; 143(1–2): 1–13.
25. Dawson DL, Cutler BS, Hiatt WR et al. A comparison of cilostazol and pentoxifylline for treating intermittent claudication. *Am J Med* 2000; 109(7): 523–530.
26. Fortuna LA, Pawlovski PA, Parker ED et al. Prolonged pump inhibitor use by aspirin-treated coronary artery disease patients is not associated with increased risk of cardiovascular events. *Eur Heart J Cardiovasc Pharm* 2016; 2(1): 13–19. doi: 10.1093/ehj-cvp/pvv036.
27. Myles PS, Smith JA, Forbes A et al. The ATACAS Investigators of the ANZCA Clinical trials network. Stopping vs. continuing aspirin before coronary artery surgery. *N Engl J Med* 2016; 374(8): 728–737. doi: 10.1056/NEJMoa1507688.
28. Gavorník P, Fialová V. Antitrombocytová antitrombotická prevencia a liečba vaskulárnych a orgánovovaskulárnych artériových chorôb. *Int medicína* 2016; 16(1): 27–31.
29. Lüscher TF. Coronary and peripheral interventions: an update. *Eur Heart J* 2016; 37(14): 1085–1087. doi: 10.1093/eurheartj/ehw107.
30. Cortese B, Granada JF, Scheller B et al. Drug-coated balloon treatment for lower extremity vascular disease intervention: an international positioning document. *Eur Heart J* 2016; 37(14): 1096–1103. doi: 10.1093/eurheartj/ehv204.
31. Jolly SS, Natarajan MK. Vascular access and antiplatelet therapies: does one influence the other? *Eur Heart J* 2016; 37(14): 1131–1132. doi: 10.1093/eurheartj/ehv570.
32. Riegger J, Byrne RA, Joner M et al. The prevention of late stent thrombosis by an interdisciplinary global European effort (PRESTIGE) investigators. Histopathological evaluation of thrombus in patients presenting with stent thrombosis. A multicenter European study: a report of the prevention of late stent thrombosis by an interdisciplinary global European effort consortium. *Eur Heart J* 2016; 37(19): 1538–1549. doi: 10.1093/eurheartj/ehv419.
33. Kollár J. Aterotrombóza – patogenéza a epidemiológia. 1. vyd. Košice: Equilibria 2016.
34. Levine GN, Bates ER, Bittl JA et al. 2016 ACC/AHA Guideline Focused Update on Duration of Dual Antiplatelet Therapy in Patients With Coronary Artery Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. An Update of the 2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for Percutaneous Coronary Intervention, 2011 ACCF/AHA Guideline for Coronary Artery Bypass Graft Surgery, 2012 ACC/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS Guideline for the Diagnosis and Management of Patients With Stable Ischemic Heart Disease, 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of ST-Elevation Myocardial Infarction, 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndromes, and 2014 ACC/AHA Guideline on Perioperative Cardiovascular Evaluation and Management of Patients Undergoing Noncardiac Surgery. Developed in Collaboration With the American Association for Thoracic Surgery, American Society of Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Cardiovascular Anesthesiologists, and Society of Thoracic Surgeons. Endorsed by Preventive Cardiovascular Nurses Association and Society for Vascular Surgery. *Circulation* 2016; 134(10): e123–e155. doi: 10.1161/CIR.0000000000000404.

doc. MUDr. Peter Gavorník, PhD.,
mim. prof.¹
prof. MUDr. Andrej Dukát, CSc., FRCP²
MUDr. Naďa Hučková, PhD.³

¹ Angiologická sekcia
Slovenskej lekárskej komory
²V. Interná klinika
LF UK a UN Bratislava
³III. Interná klinika
LF UK a UN Bratislava
gavornik.peter@gmail.com