

Antitrombotická léčba u onemocnění aorty a periferních tepen v roce 2021: konsenzuální dokument Pracovní skupiny ESC pro onemocnění aorty a periferních tepen, Pracovní skupiny ESC pro trombózu a Pracovní skupiny ESC pro kardiovaskulární farmakoterapii.

Překlad dokumentu připravený Českou kardiologickou společností a Českou angiologickou společností ČLS JEP

(Antithrombotic therapies in aortic and peripheral arterial diseases in 2021: a consensus document from the ESC working group on aorta and peripheral vascular diseases, the ESC working group on thrombosis, and the ESC working group on cardiovascular pharmacotherapy. Translation of the document prepared by the Czech Society of Cardiology and the Czech Society of Angiology of ČLS JEP)

**Miloš Tábořský^a, Aleš Linhart^b, Debora Karetová^b, Tomáš Skála^a,
Zuzana Mořovská^c, Martin Köcher^d, Petr Štádl^e**

^a I. interní klinika – kardiologická, Lékařská fakulta Univerzity Palackého a Fakultní nemocnice Olomouc, Olomouc

^b II. interní klinika kardiologie a angiologie, 1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Všeobecná fakultní nemocnice v Praze, Praha

^c Kardiologická klinika, 3. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice Královské Vinohrady, Praha

^d Radiodiagnostická klinika, Lékařská fakulta Univerzity Palackého a Fakultní nemocnice Olomouc, Olomouc

^e Oddělení cévní chirurgie, Nemocnice Na Homolce, Praha

Autoři originálního textu European Society of Cardiology (ESC):¹ V. Aboyans, R. Bauersachs, L. Mazzolai, et al.

Tento přeložený reprint je publikován Českou kardiologickou společností a tvořen textem vybraným a přeloženým Českou kardiologickou společností z textu původně publikovaného v angličtině v „European Heart Journal 2021;42:4013–4024. doi:10.1093/eurheartj/ehab390“ („časopise“) vydavatelstvím Oxford University Press v zastoupení Evropské kardiologické společnosti (European Society of Cardiology, ESC).

European Heart Journal © The European Society of Cardiology 2021

Všechna práva vyhrazena; žádná část publikace nesmí být reprodukována, uchovávána v systému pro uchování a vyhledávání dat či přenášena v jakékoli formě, elektronicky, mechanicky, kopírováním, nahráváním či jiným způsobem bez předchozího písemného svolení vydavatele.

Pro svolení s publikací pište prosím na e-mail: journals.permissions@oup.com

Názory vyjádřené v článku časopisu reprodukovaném jako tento reprint jsou názory autorů a přispěvatelů a nutně nemusejí odrážet názory Evropské kardiologické spo-

lečnosti, redakce, redakční rady, Oxford University Press nebo společnosti, jichž jsou autoři členy.

Zmínka o obchodních názvech, komerčních výrobcích nebo organizacích a zahrnutí inzerátů do reprintu neznamená schválení časopisem, redakcí a redakční radou, Oxford University Press ani společností, jichž jsou autoři členy. Redakce a vydavatel učinili potřebná opatření, aby ověřili názvy léčiv, dávkování, výsledky experimentální práce a klinické nálezy, které byly zveřejněny v časopise. Konečnou zodpovědnost za podání a dávkování léčiv zmíněných v tomto reprintu a interpretaci publikovaného textu nese lékař a redakce ani vydavatel nemohou přijmout zodpovědnost za škody způsobené jakoukoli chybou nebo vynecháním v časopise nebo v tomto reprintu. Prosím informujte redakci o jakýchkoli chybách.

OUP, OPL ani nejsou zodpovědné a v žádném případě neručí za přesnost překladu, za chyby, vynechání nebo nepřesnosti a jakékoli důsledky z toho vyplývající. Za překlad článku a tento reprint zodpovídá výhradně Česká kardiologická společnost.

Adresa pro korespondenci: Prof. MUDr. Miloš Tábořský, CSc., FESC, FACC, MBA, I. interní klinika – kardiologická, Lékařská fakulta Univerzity Palackého a Fakultní nemocnice Olomouc, I. P. Pavlova 6, 779 00 Olomouc, e-mail: milos.taborsky@fnol.cz

DOI: 10.33678/cor.2021.131

INFORMACE O ČLÁNKU

Historie článku:

Vložen do systému: 12. 11. 2021

Přijat: 14. 11. 2021

Dostupný online: 16. 11. 2021

Klíčová slova:

Antiagregační medikace
Antikoagulancia
Antitrombotická terapie
Aorta
Karotida
Mezenterická tepna
Onemocnění periferních tepen
Onemocnění tepen dolních končetin
Podklíčková tepna
Renální tepna
Trombóza
Vertebrální tepna

Keywords:

Anticoagulant
Antiplatelet drug
Antithrombotic therapy
Aorta
Artery
Lower-extremity artery disease
Mesenteric artery
Peripheral arterial disease
Renal artery
Subclavian artery
Vertebral artery
Thrombosis

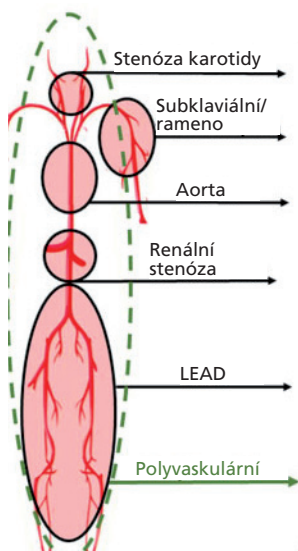
SOUHRN

Cílem tohoto dokumentu je poskytnout klinickým lékařům aktuální informace o nejlepší antitrombotické strategii u pacientů s onemocněním aorty a/nebo periferních tepen. Antitrombotická medikace je pilířem optimální léčby těchto pacientů s velmi vysokým kardiovaskulárním rizikem. Zatímco počet klinických studií antitrombotické léčby u pacientů s onemocněním aorty nebo periferních tepen je podstatně menší než u pacientů s ischemickou chorobou srdeční, nedávno získané důkazy si zaslouží být začleněny do klinické praxe. V případě absence indikace chronické perorální antikoagulace z důvodu jiného kardiovaskulárního onemocnění je u pacientů s onemocněním aorty nebo periferních tepen základem pro dlouhodobou antitrombotickou medikaci léčba jedním protidestičkovým lékem (SAPT). Kombinace této medikace s jiným protidestičkovým lékem nebo nízkou dávkou antikoagulancia budou probrány na základě pacientova rizika ischemie a krvácení, stejně jako další terapeutické postupy (např. endovaskulární terapie). Cílem tohoto konsenzuálního dokumentu je poskytnout návod pro antitrombotickou léčbu dle lokalizace onemocnění tepen a jeho klinické prezentace. Nemůže však nahradit multidisciplinární týmovou diskusi, která je zvláště důležitá u pacientů s nejistým poměrem rizika krvácení a ischemie. A protože se tento poměr u jednotlivých pacientů v průběhu času může měnit, nezbytné je pravidelné přehodnocení strategie antitrombotické terapie.

ABSTRACT

The aim of this collaborative document is to provide an update for clinicians on best antithrombotic strategies in patients with aortic and/or peripheral arterial diseases. Antithrombotic therapy is a pillar of optimal medical treatment for these patients at very high cardiovascular risk. While the number of trials on antithrombotic therapies in patients with aortic or peripheral arterial diseases is substantially smaller than for those with coronary artery disease, recent evidence deserves to be incorporated into clinical practice. In the absence of specific indications for chronic oral anticoagulation due to concomitant cardiovascular disease, a single antiplatelet agent is the basis for long-term antithrombotic treatment in patients with aortic or peripheral arterial diseases. Its association with another antiplatelet agent or low-dose anticoagulants will be discussed, based on patient's ischaemic and bleeding risk as well therapeutic paths (e.g. endovascular therapy). This consensus document aims to provide a guidance for antithrombotic therapy according to arterial disease localizations and clinical presentation. However, it cannot substitute multidisciplinary team discussions, which are particularly important in patients with uncertain ischaemic/bleeding balance. Importantly, since this balance evolves over time in an individual patient, a regular reassessment of the antithrombotic therapy is of paramount importance.

GRAFICKÝ ABSTRAKT

Chronické onemocnění
(dlouhodobé)Standardní strategie
(nebo alternativní)
(nebo pokud je
vysoké riziko krvácení)

	<u>Symptomatické</u>	<u>Asymptomatické</u>	<u>Chirurgie</u>	<u>Endovaskulární</u>
Stenóza karotidy	A (nebo C) <i>A</i>	A (nebo C) <i>N</i>	A (nebo C)	A + C
Subklaviální/rameno	A (nebo C) <i>A</i>	A (nebo C) <i>N</i>	A	A + C
Aorta	A (nebo C) <i>N</i>	A (nebo N) <i>N</i>	A	A + C
Renální stenóza	A (nebo C) <i>N</i>	A (nebo N) <i>N</i>	A	A + C
LEAD	R + A <i>C (nebo A)</i>	N ^a	R + A <i>C (nebo A)</i>	R + A ± C (nebo A + C) <i>C (nebo A)</i>
Polyvaskulární	R + A <i>C (nebo A)</i>			

^a Jenom pokud je izolované.

Zkratky: A – kyselina acetylsalicylová; C – clopidogrel; N – žádná antitrombotická terapie; R – nízkodávkovaný rivaroxaban (2,5 mg 2x denně).

Souhrn optimálních a alternativních antitrombotických strategií u pacientů s onemocněním periferních tepen. ^a V nepřítomnosti jiného cévního onemocnění.

^b O přidání clopidogrelu k nízké dávce kyseliny acetylsalicylové a rivaroxabanu lze rozhodnout případ od případu, s přihlédnutím k typu a délce stentu, závažnosti onemocnění a riziku krvácení. Pokud je přidán clopidogrel, léčba by měla být omezena na jeden měsíc, abychom zamežili krváčovými komplikacím. ^c Neexistují žádná data pro přímé srovnání strategií R + A vs. A + C. Druhá z těchto strategií byla přijata a doporučena pro endovaskulární terapii empiricky, zatímco strategie R + A byla nedávno ověřena v randomizované studii. Ve strategii R + A může být pokračováno i v období po revaskularizaci s přínosem v MACE a MALE.

Úvod

V roce 2017 Evropská kardiologická společnost (ESC) ve spolupráci s Evropskou společností pro cévní chirurgii vydala doporučené postupy pro diagnostiku a léčbu onemocnění periferních tepen. V doporučeném postupu zdůraznili význam antitrombotické léčby pro prevenci závažných nežádoucích kardiovaskulárních příhod (MACE) a podtrhli mezery v důkazech pro redukci rizika při léčbě nejnovější antitrombotickou léčbou. Od té doby výsledky velkých randomizovaných kontrolovaných klinických studií (RCT), jakož i registrů dramaticky upravily možnosti antitrombotické léčby těchto pacientů. Zvýšené pozornosti se navíc dostalo periferním vaskulárním příhodám, často označovaným jako *major adverse limb events* (MALE). Z těchto důvodů považovaly tři pracovní skupiny zapojené do tvorby tohoto dokumentu za nezbytné poskytnout klinikům ucelený plán optimalizace antitrombotické léčby u pacientů s onemocněním aorty a/nebo onemocněním periferních tepen, se zaměřením na post-procedurální a chronické fáze těchto onemocnění. Dokument je členěn dle lokalizace tepenného postižení a končí léčbou pacientů vyžadujících chronickou perorální antikoagulaci pro přidružená onemocnění a hodnocením rizika krvácení u pacientů s cévním postižením.

Karotidy, vertebrální a podklíčkové tepny

Klíčová sdělení: Antitrombotická terapie u onemocnění karotid, podklíčkových a vertebrálních tepen

- Dlouhodobá protidestičková léčba ASA nebo clopidogrelem je doporučena u pacientů se symptomatickou nebo asymptomatickou stenózou karotid.
- Duální protidestičková léčba (DAPT) (kyselina acetylsalicylová + ticagrelor nebo clopidogrel) může být doporučena u pacientů se symptomatickou stenózou karotid v časně fázi drobné cévní mozkové příhody (CMP) nebo tranzitorní ischemické ataky (TIA).
- DAPT (kyselina acetylsalicylová + clopidogrel) je doporučena u pacientů podstupujících implantaci stentu do karotidy, a to po dobu nejméně jednoho měsíce.
- Pacienty s plánovanou endarterektomií karotid (CEA) je třeba ponechat na SAPT.
- Dlouhodobé podávání nižších dávek rivaroxabanu spolu s ASA může být doporučeno u pacientů s asymptomatickou stenózou karotidy nebo u pacientů s anamnézou revaskularizace karotid, kteří jsou vzhledem k přidruženým onemocněním považováni za pacienty s velmi vysokým rizikem (zejména u pacientů s polyvaskulárním postižením) za předpokladu, že riziko krvácení není vysoké.*
- Při neexistenci konkrétních důkazů je rozumné použít stejnou antitrombotickou strategii jako pro onemocnění karotid i u onemocněním vertebrálních a podklíčkových tepen.

* V případě absence: anamnéza intracerebrálního krvácení nebo ischemické cévní mozkové příhody, anamnéza jiné intrakraniální patologie, nedávná gastrointestinální krvácení nebo anémie v důsledku možné ztráty krve v gastrointestinálním traktu, další gastrointestinální patologie spojená se zvýšeným rizikem krvácení, selhání jater, hemoragické diatézy nebo koagulopatie, extrémní stáří nebo křehkost, selhání ledvin vyžadující dialýzu nebo eGFR < 15 ml/min/1,73 m².

Antitrombotická léčba při onemocnění karotid

Karotické pláty jsou potenciálním emboligenním zdrojem a jsou spojovány se zvýšeným rizikem cévní mozkové příhody i obecně kardiovaskulárních příhod. Vzhledem k tomu, že žádná studie nezkoumala vliv léčby jedním protidestičkovým lékem (SAPT, např. kyselina acetylsalicylová [ASA]) na snížení kardiovaskulárních příhod u pacientů s karotickými pláty bez stenózy karotid, tento dokument se zaměří na pacienty se stenózou karotid (zúžení lumen o > 50 %).

Asymptomatické onemocnění karotid

Antitrombotická léčba u pacientů s asymptomatickou stenózou karotid zůstává sporná. Jediná studie u těchto pacientů, studie ACB, nedokázala potvrdit superioritu ASA oproti placebo, ale při limitované velikosti souboru pacientů (tabulka 1). V observačních studiích byla SAPT (zejména nízká dávka ASA) spojena se sníženým rizikem MACE, i když u středně závažné stenózy karotid (tj. 50–75%) byla data protichůdná. DAPT (kombinace ASA a clopidogrelu) nepřinesla oproti SAPT žádný užitek. Doporučené postupy ESC navrhuji dlouhodobou SAPT u pacientů s asymptomatickou stenózou karotidy > 50 %, pokud je riziko krvácení nízké. Ve studii COMPASS byli nedávno randomizováni pacienti s chronickou ischemickou chorobou srdeční a/nebo onemocněním periferních tepen do tří větví: kombinace antiagregace a antikoagulace (duální inhibice, DPI), kombinující ASA 100 mg jednou denně + rivaroxaban 2,5 mg dvakrát denně vs. rivaroxaban 5 mg dvakrát denně vs. ASA 100 mg jednou denně. Byl prokázán významný pokles MACE u pacientů na DPI v porovnání s ASA samotnou (tabulka 1), s podobným trendem, i když ne staticky významným pravděpodobně vzhledem k omezené velikosti souboru pacientů, u podskupiny 1 919 pacientů s revaskularizací karotid v anamnéze nebo asymptomatickou ≥ 50% stenózou karotid. Specifická data o podskupině pacientů s asymptomatickou stenózou karotidy nebyla publikována.

Symptomatické onemocnění karotid

Symptomatická stenóza karotidy je spojena s vysokým rizikem časně recidivy cerebrovaskulárních ischemických příhod. U pacientů s cerebrovaskulárními příhodami souvisejícími s onemocněním velkých cév byla SAPT (kyselina acetylsalicylová nebo clopidogrel) účinnější při snižování recidiv příhod než perorální antikoagulace antagonisty vitamínu K (VKA). Subanalýza studie SOCRATES u ipsilaterální aterosklerotické stenózy prokázala významně nižší výskyt MACE u pacientů užívajících ticagrelor v porovnání s ASA (tabulka 1). Pokud jde o DAPT v rané fázi symptomatické stenózy karotid, kombinace ASA a clopidogrelu snižuje riziko asymptomatické embolizace do mozku a cévní mozkové příhody. Rovněž snižuje riziko opakování cévní mozkové příhody po menší cévní ischemické mozkové příhodě a TIA. V nedávné době studie THALES (n = 11 016) prokázala významnou 17% redukci rizika úmrtí nebo vzniku cévní mozkové příhody při použití ticagreloru + ASA v porovnání s ASA samotnou u pacientů s lehkou cévní mozkovou příhodou nebo TIA s vysokým rizikem. V předem specifikované subanalýze podskupin pacientů s ipsilaterální extrakraniální/intrakraniální stenózou > 30 % bylo snížení rizika ještě významnější (tabulka 1), s velmi vysokým poměrem přínosu a rizika. Data o účinnosti dipyridamolu

pro snížení cévní mozkové příhody jsou nekonzistentní, bez konkrétních výsledků u pacientů se stenózou karotid.

Antitrombotická léčba po implantaci stentu do karotidy

Po implantaci stentu do karotidy je DAPT (ASA + clopidogrel) standardem léčby. O optimální době trvání léčby se vedou diskuse. Dvě malé RCT porovnaly SAPT a DAPT u implantací stentů do karotidy (CAS) u celkem 150 pacientů a obě studie byly předčasně ukončeny kvůli neakceptovatelnému počtu neurologických příhod ve větvi se SAPT (3 vs. 0 CMP; 11 vs. 1 TIA). Vzhledem ke zkušenostem s implantací koronárních stentů většina lékařů provádějících intervenci upřednostňuje empiricky DAPT na nejméně jeden měsíc po CAS. V tchajwanském celostátním registru byl šestiměsíční výskyt ischemické cévní mozkové příhody, cévních mozkových příhod nebo úmrtí podobný u 2 829 pacientů s DAPT trvajícím < 30, 30–41 a > 42 dnů. V sérii pacientů z jednoho centra podstupujících CAS bylo navrženo přidání cilostazolu navíc k DAPT v případě rezistence krevních destiček na clopidogrel ke snížení ischemických lézí zjištěných magnetickou rezonancí. Rozšíření této studie ale neprokázalo významné snížení klinických událostí.

Antitrombotická léčba u chirurgické revaskularizace karotid

U pacientů podstupujících CEA bylo ve studiích (tabulka 1) a registrech při užívání ASA prokázáno snížení ischemických příhod periprocedurálně i dlouhodobě. Nízká dávka ASA byla při hodnocení 30denního rizika MACE lepší než vysoká dávka ASA.

Po přidání druhého protideštičkového léku u pacientů s nedávnou TIA/CMP došlo v porovnání s ASA samotnou ke snížení neurologických příhod. V metaanalýze dat tří RCT porovnávajících DAPT se SAPT při karotických intervencích (pouze jedna s CEA) nebyl zjištěn žádný rozdíl ve výskytu fatální cévní mozkové příhody po intervenci, ale bylo zjištěno výrazně vyšší riziko krvácení a hematomu v oblasti krku s DAPT. Souhrnná analýza dvou nedávných velkých RCT porovnávajících DAPT se samotnou ASA u pacientů s cévní mozkovou příhodou nebo TIA prokázala signifikantní snížení počtu MACE během prvních 21 dnů (5,2 % vs. 7,8 %; poměr rizik [HR] 0,66; 95% interval spolehlivosti [CI] 0,56–0,77), bez významného zvýšení počtu závažných krvácivých příhod. Žádná specifická data o CMP vzniklé v důsledku postižení karotid nebyla publikována.

Retrospektivní analýza 28 683 CEA prokázala u asymptomatických pacientů podstupujících CEA, že DAPT byla spojena s 39% snížením rizika neurologických příhod ve srovnání se samotnou ASA (poměr šancí [OR] 0,61; 95% CI 0,43–0,87) za cenu vyššího výskytu krvácení vyžadujícího reoperaci (OR 1,71; 95% CI 1,20–2,42). Malá RCT porovnávající DAPT vs. SAPT u asymptomatických pacientů nebyla dostatečně rozsáhlá na to, aby prokázala ovlivnění klinických cílových ukazatelů. Doložila ale, že podání jednorázové dávky 75 mg clopidogrelu (přidané navíc ke kyselině acetylsalicylové) noc před operací vedlo k významnému poklesu počtu embolizací během prvních tří hodin po ope-

raci. Nedávno publikovaná metaanalýza zahrnující výše zmíněnou RCT a šest retrospektivních observačních studií srovnávala DAPT (n = 8 536) se SAPT (n = 27 320) během CEA. DAPT snížila 30denní mortalitu, cévní mozkovou příhodu ani TIA, ale vedla ke zvýšení počtu závažných krvácivých příhod (1,27 % oproti 0,83 %; $p = 0,0003$) a hematomu v oblasti krku (8,19 % vs. 6,77 %; $p = 0,001$).

Antitrombotická léčba u pacientů se stenózou vertebrálních a podklíčkových tepen

Důkazů o použití antitrombotických přípravků u pacientů se stenózou vertebrálních a podklíčkových tepen je nedostatek, ale jejich použití je považováno za rozumné vzhledem k celkovému kardiovaskulárnímu riziku u těchto pacientů (viz *doplňkový materiál online*).

Onemocnění aorty

Klíčová sdělení: Antitrombotické terapie u onemocnění aorty

- Dlouhodobý SAPT by měl být doporučen u pacientů s významnými/komplexními aortálními pláty.*
- Po embolické příhodě, která může souviset s komplexním aortálním plátem, může být doporučena DAPT.
- SAPT může být doporučena u pacientů s aneurysmatem aorty (AA) ke snížení obecného kardiovaskulárního rizika, přesvědčivý průkaz snížení růstu aneurysmatu ale chybí.
- U pacientů po akutních aortálních syndromech neexistuje validace dlouhodobé antitrombotické léčby. Antitrombotická terapie by měla být mimo akutní fázi zachována, pokud je jasně indikována (např. antikoagulace u mechanické chlopně nebo fibrilace síní). Podrobné sledování pacientů s využitím zobrazovacích technik je však nezbytné.
- Dlouhodobou SAPT lze navrhnout po endovaskulární náhradě hrudní aorty [(T)EVAR] na základě rizikové charakteristiky pacienta.

* Viz doplňující materiály online, tabulka S1.

Aortální pláty

Aortální pláty jsou pozorovány u 40–50 % jedinců středního věku. Závažnost onemocnění je kvantifikována na základě tloušťky plátu a výskytu ulcerací/mobilních složek (*doplňkový materiál online, tabulka S1*). Velikost a komplexnost plátů v aortálním oblouku je spojena s cerebrovaskulárními příhodami (OR: 4–9 u plátů ≥ 4 mm nebo komplexních), ale může také být příčinou periferní embolizační příhody. I přes antitrombotickou léčbu dosahuje každoroční výskyt recidivy cévní mozkové příhody až 12 %.

Primární prevence

Vzhledem k vysoké prevalenci aortálních plátů mezi dospělými, nedostatku důkazů pro užívání ASA u asymptomatických pacientů s aortálními pláty a pochybnosti o poměru přínosu a rizika užívání ASA v primární prevenci, se nepovažuje za rozumné předepisovat ASA z indikace přítomnosti prostých aortálních plátů. SAPT, pokud možno

Tabulka 1 – Studie hodnotící antitrombotickou terapii u pacientů s onemocněním karotických tepen

Studie (akronym/první autor, rok)	Typ a cíl	Srovnání	N	Soubor pacientů (indikace)	Primární cílový ukazatel	Hlavní hypotéza ověřena?
Stenóza karotické tepny: symptomatická a asymptomatická						
AITIA, 1977	Multicentrická RCT: A u TIA	A _{1300mg} vs. placebo	178	Podskupina pacientů s TIA způsobenou postižením karotid	Složený: CMP nebo ischemie ledvin nebo úmrtí během dvou let	Ano (A vs. placebo: pravděpodobnost příhody 11,8 % vs. 26,3 %; $p = 0,04$)
ACB, 1995	Multicentrická RCT: A u asymptom. stenózy karotidy	A _{325mg} vs. placebo	372	Pacienti s $\geq 50\%$ asymptom. stenózou karotidy	Složený: CMP, TIA, IM, UA nebo úmrtí během 2,4 roku	Ne (HR 0,988, 95% CI 0,667–1,464, $p = 0,95$)
SOCRATES, 2017 (subanalýza)	Multicentrická RCT: ticagrelor u vysoce rizikové TIA nebo málo závažné CMP	Ticagrelor _{180mg} vs. A _{100mg}	3 081	Podskupiny pacientů s vysoce rizikovou TIA nebo nevýznamnou CMP a ipsilat. aterosklerot. stenózou	Složený: CMP, IM nebo úmrtí během tří měsíců	Ano (HR 0,68, 95% CI 0,53–0,88, $p = 0,003$)
COMPASS, 2018 (podskupina karotidy)	Multicentrická RCT: AT strategie u chronické ICHS nebo onemocněním periferních tepen	R _{25mg x2} vs. R _{5mg x2} vs. A _{100mg} samostatně	27 395 (karotidy: 1 919)	Karotická podskupina: anamnéza revaskularizace karotid nebo $\geq 50\%$ stenóza karotidy	Složený: CMP, IM nebo úmrtí z KV příčin během 21 měsíců	Ano pro celou studii (R + A vs. A – HR 0,72 [0,57–0,90]), $p = 0,0047$, žádná interakce ve skupině karotid
THALES, 2020 (subanalýza)	Multicentrická RCT: ticagrelor + A u vysoce rizikové TIA nebo málo významné CMP	Ticagrelor _{180mg} + A _{100mg} vs. A _{100mg}	2 351	Podskupiny pacientů s vysoce rizikovou TIA nebo nevýznamnou CMP a ipsilat. aterosklerot. stenózou ($> 30\%$)	Složený: CMP nebo úmrtí během 30 dnů	Ano (HR 0,73, 95% CI 0,56–0,96, $p = 0,023$)
Revaskularizace karotid						
AITIA – chirurgie, 1978	Multicentrická RCT: A po CEA	A _{1300mg} vs. placebo	130	Pacienti po elektivní CEA	Složený: CMP nebo infarkt a. retinalis nebo úmrtí během dvou let	Ne (A vs. placebo: 22,3 % vs. 18,5 %, $p = 0,70$)
Boysen, 1988	Multicentrická RCT: A po CEA	A _{50mg} vs. placebo	301	Pacienti po elektivní CEA	Složený: CMP, TIA, IM nebo úmrtí z vaskulárních příčin během 27 měsíců	Ne (A vs. placebo: RR 0,89, 95% CI 0,57–1,38)
Kretschmer, 1990	RCT, 1 centrum: A u elektivní CEA	A _{100mg} vs. žádná APT	66	Pacienti se symptomatickou nebo asymptom. stenózou karotid podstupující CEA	Mortalita během tří let	Ano (A vs. bez léčby: 12,5 % vs. 32,4 %, $p < 0,021$)
Lindblad, 1993	Multicentrická RCT: A u elektivní CEA	A _{75mg} vs. placebo	232	Pacienti se symptomatickou nebo asymptom. stenózou karotid podstupující CEA	CMP nebo úmrtí během šesti měsíců	Ano: Invalidiující CMP: A 1,7 % vs. placebo 9,6 %, $p = 0,01$, úmrtí: A 3,4 % vs. placebo 8,7 %, $p = 0,11$
ACE, 1999	Multicentrická RCT: malá vs. velká dávka A u elektivní CEA	A _{81-325mg} vs. A _{650-1300mg}	2 849	Pacienti se symptomatickou nebo asymptom. stenózou karotid podstupující CEA	Složený: CMP, IM nebo úmrtí během tří měsíců	Ano (vysoká dávka A vs. nízká dávka A: RR 1,34, 95% CI 1,03–1,75, $p = 0,03$)
Dalainas, 2006	RCT, jedno centrum: DAPT u implantace stentu do karotidy	A _{325mg} vs. A _{325mg} + ticlopidin _{500mg}	100	Pacienti se symptomatickou nebo asymptom. stenózou karotid podstupující implantaci stentu do karotidy	TIA nebo CMP během jednoho měsíce	Ano (A vs. A + ticlopidin: 16 % vs. 2 %, $p < 0,05$)

A – kyselina acetylsalicylová; APT – protidestičková léčba; CEA – endarterektomie karotid; CI – interval spolehlivosti; CMP – cévní mozková příhoda; DAPT – duální protidestičková léčba; HR – poměr rizik; IM – infarkt myokardu; KV – kardiovaskulární; R – rivaroxaban; RCT – randomizovaná kontrolovaná studie; RR – poměr rizik; SAPT – léčba jedním protidestičkovým lékem; TIA – tranzitorní ischemická ataka; UA – nestabilní angina pectoris.

Tabulka 2 – Studie hodnotící antitrombotickou terapii u pacientů s onemocněním tepen dolních končetin						
Studie (akronym/první autor, rok)	Typ a cíl	Srovnání	N	Soubor pacientů (indikace)	Primární cílový ukazatel	Hlavní hypotéza ověřena?
Dlouhodobá antitrombotická léčba u asymptomatické ICHDK						
POPAPAD, 2008	Multicentrická RCT, A u diabetiků a asymptomatické ICHDK	A _{100mg} vs. placebo	1 276	Diabetici s ABI < 0,99	Úmrtí z KV příčin, nefatální IM nebo CMP, velká amputace	Ne: Účinnost: HR 0,98 (0,76–1,26)
AAA, 2010	Multicentrická RCT	A _{100mg} vs. placebo	3 350	Asymptom. s ABI < 0,95	Fatální/nefatální AKS nebo CMP nebo revaskularizace	Ne: Účinnost: HR 1,03 (0,84–1,27)
Dlouhodobá antitrombotická léčba u symptomatické ICHDK						
CAPRIE, 1996 (podskupina ICHDK)	Multicentrická RCT, A vs. C u chronického KVO	C vs. A _{325mg}	19 185 (ICHDK: 6 452)	Symptom. ICHDK	MACE (IM, CMP, úmrtí z KV příčin)	Ano: u ICHDK: C snížil riziko MACE o 23,8 % vs. A ($p = 0,01$)
CHARISMA, 2006 (podskupina ICHDK)	Multicentrická RCT, DAPT u chronického KVO nebo u vysoce rizikových pacientů	A _{75–162mg} + C vs. A + placebo	15 603 (ICHDK: 2 838)	Symptom. ICHDK	MACE	Ne; A + C vs. A samotný: HR 0,85 (0,66–1,08); $p = 0,18$
WAVE, 2007	Multicentrická RCT: benefit warfarinu + A u pacientů s onemocněním periferních tepen	APT + warfarin (INR 2–3) vs. SAPT (A nebo C nebo ticlopidin)	2 161 (ICHDK: 1 767)	Symptom. ICHDK nebo postižení karotické nebo subklav. tepny	1. EP: MACE; Co-1 EP: MACE + urgentní periferní nebo koronární revaskularizace	Ne 1. EP: RR 0,92 (0,73–1,16); $p = 0,48$. Co-1 EP RR 0,91 (0,74–1,12); $p = 0,37$
TRA-2°P, 2013 (podskupina ICHDK)	Multicentrická RCT: vorapaxar navíc k APT u aterosklerózy	Vorapaxar vs. placebo	3 787	Symptom. ICHDK	MACE; 2. EP: MALE (ALI, periferní revaskularizace)	Ne pro MACE: HR 0,94 (0,78–1,14), Ano pro MALE: ALI: HR 0,58 (0,39–0,86); $p = 0,006$, periferní revask.: HR 0,84 (0,73–0,97); $p = 0,017$
EUCLID, 2017	Multicentrická RCT: ticagrelor u ICHDK	Ticagrelor vs. C	13 887	Symptom. ICHDK	MACE	Ne: HR = 1,02 (0,92–1,13); $p = NS$
COMPASS, 2018 (podskupina ICHDK)	Multicentrická RCT: srovnání AT strategií u chronické ICHS nebo pacientů s onemocněním periferních tepen	R _{2,5mg x2} + A _{10mg} vs. R _{5mg x2} vs. A _{10mg} samostatně	27 395 (ICHDK: 5 551)	Anamnéza revaskularizace nebo postižení periferních tepen nebo asymptom. ICHDK s ICHS	MACE (sekundární EP: MALE)	Ano pro celou studii. Ano pro ICHDK: R + A vs. A: HR 0,70 (0,56–0,88), $p = 0,002$
Po revaskularizaci						
VOYAGER, 2020	Multicentrická RCT: DPI po revaskularizaci periferní tepny	R _{2,5mg 2x denně} vs. A _{100mg} (+ C)	6 564 pacientů se symptom. ICHDK	Symptom. ICHDK s periferní revaskularizací (chirurgicky nebo endovaskulárně)	ALI, velká amputace z vaskulárních příčin, IM, ischemická CMP, úmrtí z KV příčin	Ano: HR 0,85 (0,76–0,96), $p = 0,009$

Pokračování na další straně

Tabulka 2 – Studie hodnotící antitrombotickou terapii u pacientů s onemocněním tepen dolních končetin (Dokončení)

Studie (akronym/první autor, rok)	Typ a cíl	Srovnání	N	Soubor pacientů (indikace)	Primární cílový ukazatel	Hlavní hypotéza ověřena?
Chirurgická léčba (bypass)						
Sarac et al., 1998	RCT, jedno centrum: účinnost p.o. antikoagulace s A po bypassu	W vs. W + A _{325mg}	56 (64 žilních bypassů)	CLTI, významné klaudikace	Okluze štěpu	Ano: tři roky kumulativní primární průchodnost warfarin vs. A 74 % vs. 51 %; p = 0,04
BOA, 2000	Multicentrická RCT, srovnání p.o. antikoagulace vs. A po bypassu	W (INR 3–4,5) vs. A _{80mg}	2 650	ICHDK	Okluze štěpu	Ne: 308 warfarin vs. A HR 0,95 (0,82–1,11); žilní štěpy: HR 0,69 (0,54–0,88); nežilní štěpy: HR 1,26 (1,03–1,55)
CASPAR, 2010	A _{75–100mg} + C vs. A samostatně	A _{75–100mg} + C vs. A samostatně	851	ICHDK, bypass žilní a protetiký pod kolenem	Okluze štěpu nebo revaskularizace provedeného bypassu nebo amputace DK nebo úmrtí	Ne: primární EP: HR 0,98; 0,78–1,23
Endovaskulární revaskularizace						
Lida et al., 2008	Otevřená RCT, jedno centrum: srovnání 2 APT strategií po angioplastice	Cilostazol + A _{100mg} vs. ticlopidin A	127	Fem-pop EVT	Průchodnost ošetřeného segmentu; 2. EP: TLR	Ano: průchodnost ve 24. měsíci: cilostazol + A: 82 % vs. ticlopidin + A 60 %. TLR 82 % vs. 70 %; p = 0,0036
MIRROR, 2012	RCT, jedno centrum: DAPT u angioplastiky dolních končetin	A _{100mg} + C vs. A samostatně	80	EVT	Markery aktivity destiček; 2. EP: TLR	Ano: markery byly sníženy: β-TG 365,5 vs. 224,5; p = 0,03; TLR v 6. měsíci 8/40 vs. 2/40; p = 0,04
ePAD, 2018	Multicentrická otevřená RCT: edoxaban vs. C navíc k A po fem-pop EVT	Edox _{60mg} + A _{100mg} vs. C + A _{100mg}	203	Fem-pop EVT	Restenóza/reokluze	Ne: restenóza/okluze v 6. měsíci: HR 0,89 (0,59–1,34)

A – kyselina acetylsalicylová; ABI – index kotník-paže; AKS – akutní koronární syndrom; ALI – akutní tepenná ischemie; APT – protideštičková léčba; AT – antitrombotická strategie; β-TG – beta-tromboglobulin; C – clopidogrel; CMP – cévní mozková příhoda; CLTI – chronická ischemie končetin; Co-1 EP – složený primární cílový ukazatel; DAPT – duální protideštičková léčba; Edox – edoxaban; EP – cílový ukazatel (endpoint); EVT – endovaskulární terapie; fem-pop – femoropopliteální; HR – poměr rizik; ICHDK – ischemická choroba dolních končetin; ICHS – ischemická choroba srdeční; IM – infarkt myokardu; INR – mezinárodní normalizovaný poměr; KV – kardiovaskulární onemocnění; KVO – kardiovaskulární onemocnění; MACE – závažné nežádoucí kardiovaskulární příhody; MALE – major adverse limb events; NS – nevýznamný; OAC – perorální antikoagulační; R – rivaroxaban; RCT – randomizovaná klinická studie; SAPT – léčba jedním protideštičkovým lékem; TLR – revaskularizace původně intervenované tepny; W – warfarin.

clopidogrel nebo nízká dávka ASA, může být doporučena u závažných či komplexních plátů. Antikoagulace ani DAPT nejsou indikovány, protože nepřinášejí žádný užitek, ale zvyšují riziko krvácení.

Sekundární prevence

Po embolické CMP/TIA nebo periferní vaskulární příhodě spojené s aortálním plátem se doporučuje SAPT s ASA nebo clopidogrelem. Lze zvážit DAPT nebo VKA (mezinárodní normalizovaný poměr [INR] 2–3), ale úroveň důkazů je nízká nebo nejsou průkazné. Další studie jsou zapotřebí k určení optimálního trvání antitrombotické léčby, protože se přínos jeví jako nejvýraznější během prvních týdnů po cévní mozkové příhodě, zatímco riziko krvácení zůstává zvýšené dlouhodobě. Volba antitrombotické terapie by se měla řídit současnými pokyny bez ohledu na přítomnost aortálních plátů. V případě kryptogenní CMP nebyla zjištěna superiorita rivaroxabanu 15 mg denně či dabigatranu 110–150 mg dvakrát denně nad ASA v nízké dávce. Speciická data o CMP v důsledku aortálních plátů ale chybějí.

Aortální aneurysmata

Pacienti s aneurysmatem aorty (AA), buď hrudní, nebo břišní (AAA), mají zvýšené riziko MACE. Tedy i přes absenci dat ze specializovaných klinických studií může být u pacientů bez kontraindikace rozumné užívat SAPT (ASA nebo clopidogrel). Antikoagulancia nejsou indikovány, protože jsou spojena s vyšším rizikem krvácení. V případě intraluminálního trombu nebo okluzivního aneurysmatu lze uvažovat o antikoagulaci s ohledem na dopad nástěnného trombu při progresi aneurysmatu. V RCT, hodnotící 144 pacientů neužívajících ASA s malým AAA nebyl mezi ticagrelorem a placebem zjištěn rozdíl v růstu aneurysmatu po jednom roce.

Akutní aortální syndromy

Po odeznění akutní fáze aortální disekce může být antitrombotická léčba nezbytná u třetiny pacientů z důvodu komorbidit (ischemická choroba srdeční, fibrilace síní, cévní mozková příhoda, mechanická aortální chlopeč, plicní nebo periferní embolie). Tato léčba má příznivý účinek na vznik a progresi trombózy a nebyla doposud spojena s významnými komplikacemi (např. růst aortálního aneurysmatu, ruptura nebo úmrtí). Žádná longitudinální studie nezhodnotila antitrombotickou léčbu u pacientů s intramurálním hematodem. Série případů ale naznačuje, že antikoagulace nemá na progresi intramurálního hematomu vliv. Důkladné monitorování pomocí zobrazovacích technik by mělo být provedeno u všech pacientů po akutních aortálních syndromech. Pokud je vývoj nespokojivý, měla by být zvážena endovaskulární nebo chirurgická léčba.

Antitrombotická léčba po endovaskulární náhradě hrudní aorty

Údaje o antitrombotické léčbě po endovaskulární náhradě hrudní aorty [(T)EVAR+] jsou omezené. Nicméně, podávání SAPT (např. ASA) se doporučuje, abychom se do budoucna vy-

hnuli kardiiovaskulárním příhodám. Pouze v jedné studii s 28 pacienty podávali De Bruin a spol. DAPT před EVAR, aniž by popsali dobu podávání této kombinace léků. U pacientů podstupujících (T)EVAR nebo perkutánní koronární intervenci nebyla DAPT spojena se zvýšenou četností krvácení, endoleaku nebo opakované disekce. Antikoagulace byla spojena s vyšším výskytem komplikací včetně endoleaku, nutnosti opakované intervence, pozdní konverze do operačního řešení i mortality.

Endograftová trombóza je přítomna u > 20 % případů po (T)EVAR, přičemž u dvou třetin případů tromby zůstávají stabilní nebo mizejí. Vzniká díky komplexní interakci systémových hemorheologických faktorů (poruchy koagulace nebo heparinem indukované trombocytopenie), hemodynamiky na úrovni protézy a vlastností implantátu (stentgraftu potažené polyesterem nebo aorto-uni-iliakální endografty). Nebyla doposud spojena s tromboembolickými komplikacemi, a tak panuje shoda na konzervativní léčbě pomocí SAPT. Celoživotní perorální antikoagulace je indikována u pacientů s nízkým rizikem krvácení s tromboembolickými příhodami nebo rostoucím trombem. U pacientů s vysokým rizikem krvácení je doporučeno přerušení antikoagulace a implantace nového endograftu.

Ischemická choroba dolních končetin

Studie antitrombotických terapií u pacientů s ischemickou chorobou dolních končetin (ICHDK) jsou shrnuty na obrázku 1 a v tabulce 2.

Klíčová sdělení: Antitrombotická léčba u pacientů s ischemickou chorobou dolních končetin

Není prokázán přínos užívání ASA u pacientů s asymptomatickou ICHDK, bez signifikantní ICHS nebo onemocnění periferních tepen mimo DK.

Asymptomatická ICHDK je u pacientů s jinými klinickými aterosklerotickými onemocněními (např. ICHS) spojena se zvýšeným rizikem kardiiovaskulárních příhod. U těchto pacientů může být zvážena intenzivnější antitrombotická léčba rivaroxabanem 2,5 mg dvakrát denně přidaným ke kyselině acetylsalicylové, pokud není riziko krvácení vysoké.

Protidestičková léčba je hlavní oporou antitrombotické strategie u pacientů se symptomatickou ICHDK. U pacientů se symptomatickou ICHDK by měla být zvážena intenzivnější antitrombotická léčba rivaroxabanem 2,5 mg dvakrát denně přidaným ke kyselině acetylsalicylové, pokud není riziko krvácení vysoké.*

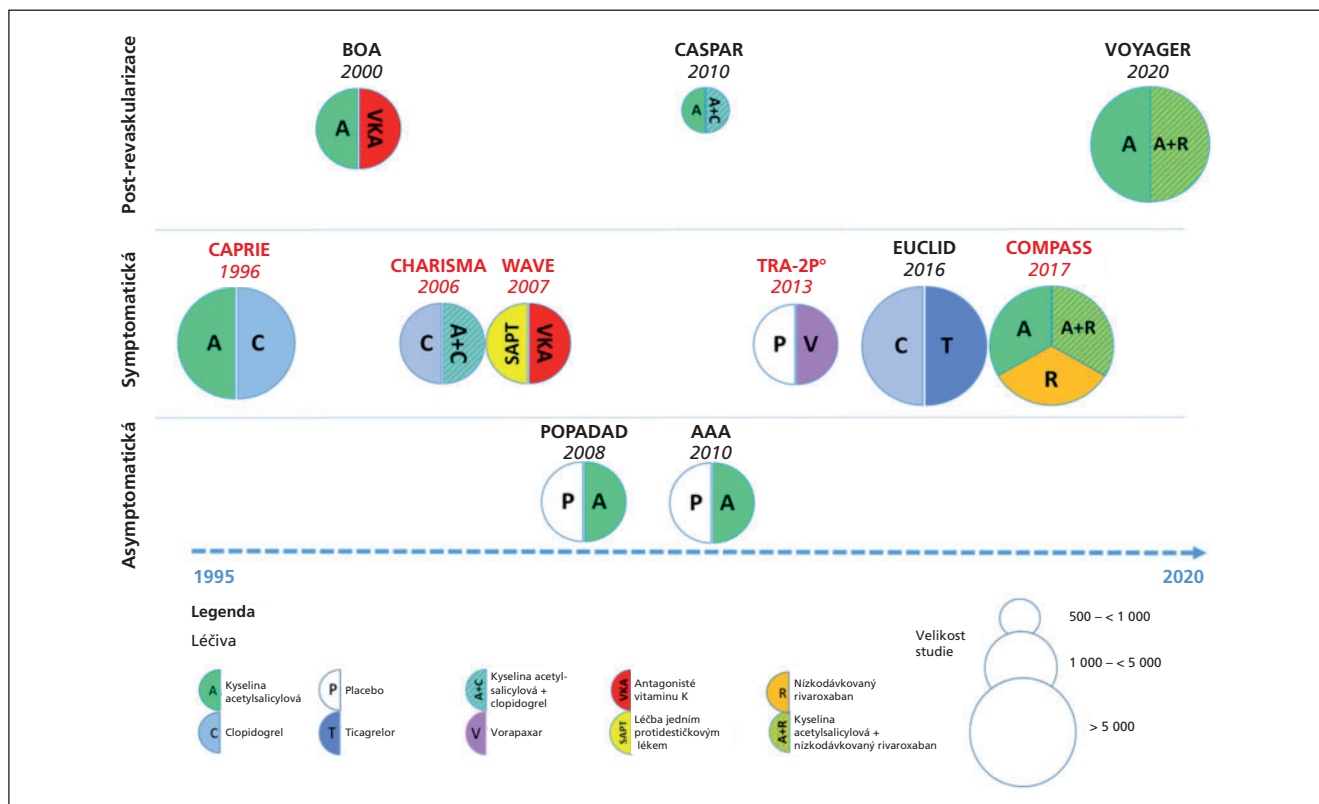
Pokud je zvolena SAPT, může být clopidogrel upřednostňován před ASA.

Neexistují jednoznačné důkazy ve prospěch dlouhodobé DAPT u chronické symptomatické ICHDK.

U pacientů po cévní operaci nebylo prokázáno, že by clopidogrel přidaný ke kyselině acetylsalicylové měl příznivý vliv na průchodnost štepů a je spojen se zvýšeným rizikem krvácení.

U pacientů bez zvýšeného rizika krvácení podstupujících revaskularizaci (chirurgickou nebo endovaskulární) pro ICHDK je doporučena nízká dávka ASA a rivaroxaban 2,5 mg dvakrát denně.*

* Anamnéza intrakraniálního krvácení, ischemické cévní mozkové příhody nebo jiné intrakraniální patologie, nedávné gastrointestinální krvácení nebo anémie v důsledku možné ztráty krve v gastrointestinálním traktu, jiná gastrointestinální patologie spojená se zvýšeným rizikem krvácení, selhání jater, krvácivé diatézy nebo koagulopatie, extrémně vysoký věk nebo křehkost, selhání ledvin s eGFR < 15 ml/min/1,73 m².



Obr. 1 – Nejvýznamnější studie antitrombotických terapií u ICHDK zahrnující více než 500 pacientů. Název studie v černé barvě: studie zahrnovala pouze pacienty s ICHDK. Název studie v červené barvě: přítomnost ICHDK bylo jedno ze vstupních kritérií.

Dlouhodobá antitrombotická léčba asymptomatické ischemické choroby dolních končetin

Asymptomatická ICHDK, diagnostikovaná pomocí nízkého indexu kotník-paže, je spojena se zvýšeným rizikem MACE a MALE. I přesto ale u těchto pacientů dvě studie neprokázaly přínos dlouhodobého podávání ASA (tabulka 2). Ve studii COMPASS byla mezi pacienty zařazenými na základě přítomnosti ICHS zjištěna asymptomatická ICHDK u 1 422 pacientů. V této podskupině pacientů byly zaznamenány příznivé výsledky DPI, co se týče MACE (HR 0,73; 95% CI 0,45–1,18) a MALE (HR 0,74; 95% CI 0,46–1,18) podobně jako v celé studii, bez zjištěné interakce. Tyto výsledky však nelze extrapolovat na pacienty s asymptomatickou ICHDK bez dalšího přidruženého klinického aterosklerotického onemocnění.

Dlouhodobá antitrombotická léčba symptomatické ischemické choroby dolních končetin

U pacientů se symptomatickou ICHDK zlepšují protidestičkové léky kardiovaskulární prognózu (tabulka 2). Současné guidelines doporučují nízké dávky ASA nebo clopidogrelu. Ve studii CAPRIE byl clopidogrel

superiorní vůči kyselině acetylsalicylové ve snižování MACE u pacientů s klinickou ICHDK (HR 0,74; 95% CI 0,64–0,91). Ve studii EUCLID bylo zařazeno 13 885 pacientů se symptomatickou ICHDK, nebyl zjištěn žádný rozdíl v MACE mezi ticagrelorem a clopidogrelem. Riziko akutní ischemie končetin se navíc mezi oběma skupinami nelišilo. Pokud jde o DAPT, studie CHARISMA (tabulka 2) ukázala nevýznamný trend ve snížení MACE v podskupině 3 096 pacientů s ICHDK užívajících ASA + clopidogrel při porovnání se samotnou ASA. Ve studii TRA2P-TIMI 50 byl testován vorapaxar spolu s ASA a/nebo clopidogrelem. U 20 170 pacientů s anamnézou infarktu myokardu nebo symptomatické ICHDK došlo k významnému 17% snížení rizika MACE, bez rozdílu mezi oběma skupinami (tabulka 2). U pacientů s ICHS bylo u vorapaxaru zjištěno významné snížení akutní ischemie končetin a počtu amputací za cenu signifikantního zvýšení počtu významných a intrakraniálních krvácení (tabulka 2). Tento lék není dostupný na evropském trhu. Studie COMPASS zjistila významné snížení MACE a MALE u rivaroxabanu 2,5 mg dvakrát denně v kombinaci s ASA v celkovém souboru pacientů s ICHS a ICHDK (n = 27 395) a u podskupiny pacientů se symptomatickou ICHDK. Tato kombinace vedla ke zvýšení četnosti závažného krvácení (ale ne fatálního a intrakraniálního krvácení), přínosy ale převážily nad riziky, a to zejména u pacientů s diabetem, renální dysfunkcí, srdečním selháním nebo polyvaskulárním onemocněním.

Antitrombotická léčba po chirurgicky provedeném bypassu

U třetiny žilních štěpů se vyvíjejí léze v jejich průběhu nebo v místě anastomózy, které vedou k ohrožení jejich průchodnosti. K trombóze venózního bypassu dochází většinou v průběhu prvního roku. Riziko je větší u konduktů menšího kalibru, u žil jiných než v. saphena a infrapopliteální anastomózy. Zatímco protidestičkové léky se používají běžně, neexistují žádné přesvědčivé důkazy o tom, která antitrombotická strategie je k udržení průchodnosti žilního štěpu nejúčinnější. Studie CASPAR neprokázala během jednoletého sledování přínos kombinace ASA + clopidogrel oproti ASA samotné u pacientů podstupujících bypass pod úrovní kolenního kloubu (tabulka 2). Warfarin lze zvážit u pacientů s nízkým rizikem krvácení a vysoce rizikovým konduitem (např. špatný odtok nebo opakovaný zákrok) na základě slabých důkazů o zlepšené průchodnosti (Bypass Oral antikoagulants or Aspirin trial) (tabulka 2). Dlouhodobá průchodnost infraingvinálních protetikých štěpů je nižší než u štěpů žilních. Z analýzy podskupin studie CASPAR vyplynulo, že DAPT je spojena s přínosem, co se týče okluze protetikého štěpu, revaskularizace, amputace nebo úmrtí, bez signifikantního zvýšení počtu výrazných krvácení. Antagonisté vitamínu K nezlepšili průchodnost protetikého štěpu, nicméně byli mírně prospěšní u žilních štěpů. Retrospektivní studie z jednoho centra naznačila, že antagonisté vitamínu K by mohli být spojováni s prodlouženou průchodností rizikových protetikých štěpů se špatným odtokem (tabulka 2).

Antitrombotická léčba po endovaskulárních procedurách

Výběr konkrétního léku, dávky a trvání antitrombotické léčby u endovaskulárních zákroků není jasný. V Cochraneově metaanalýze zahrnující 3 529 pacientů byla hodnocena antitrombotika pro prevenci restenózy nebo reokluze. Nebylo zjištěno snížení četnosti cílových ukazatelů ve skupině ASA + dipyridamol v porovnání se skupinou ASA + placebo (OR 0,69; 95% CI 0,44–1,10). DAPT se často používá po endovaskulárních výkonech s velkou variabilitou v délce podávání, obvykle mezi jedním a třemi měsíci. Guidelines ESC pro léčbu ICHDK doporučují DAPT (ASA + clopidogrel) na minimálně jeden měsíc po implantaci infraingvinálního stentu. Po implantaci stentu do infrapopliteálních tepen je často podávána DAPT po delší dobu, nicméně to není podloženo jasnými důkazy. Délka DAPT je primárně založena na extrapolaci dat z implantací stentu do koronárních tepen, což ale nemusí být adekvátní, protože u pacientů s ICHDK byla oproti pacientům s ICHS nalezena vyšší zbytková reaktivita destiček na adenosin-difosfát a kyselinu arachidonovou. Pacienti podstupující angioplastiku periferní tepny mohou mít slabší odpověď na ASA a clopidogrel než pacienti po perkutánní koronární intervenci. Studie MIRROR randomizovala 80 pacientů podstupujících femoropopliteální endovaskulární intervenci do dvou větví: na

pacienty užívající ASA vs. DAPT. Po šesti měsících bylo patrné významné snížení nutnosti revaskularizace původně intervenované tepny (target lesion revascularization, TLR) ve skupině DAPT (tabulka 2). Pacienti následně užívali ASA samotnou a počáteční rozdíl v TLR již ve 12. měsíci nebyl patrný. Nedávná retrospektivní analýza 693 pacientů po endovaskulární revaskularizaci prokázala, že DAPT užívaná po dobu šest a více měsíců byla nezávislým prediktorem sníženého rizika MACE (HR 0,61; 95% CI 0,40–0,93) a MALE (HR 0,55; 95% CI 0,38–0,77), bez významného zvýšení závažného krvácení. V jedné RCT zlepšila kombinace cilostazol + ASA tříletou cévní průchodnost oproti kombinaci ticlopidin + ASA (tabulka 2). Přesto není cilostazol v současné době uznán v Evropě jako antitrombotikum.

Kombinace antiagregační a antikoagulační medikace po periferní revaskularizaci

Studie VOYAGER-PAD hodnotila bezpečnost a účinnost kombinace antiagregační a antikoagulační medikace (dual pathway inhibition, DPI). Hodnocena byla kombinace rivaroxaban 2,5 mg dvakrát denně + ASA vs. ASA samotná. Podávání bylo zahájeno do deseti dnů po revaskularizaci u 6 564 pacientů podstupujících chirurgickou nebo endovaskulární revaskularizaci dolních končetin (tabulka 2). Přidání clopidogrelu bylo povoleno dle uvážení investigátorů až na šest měsíců. Při mediánu sledování 28 měsíců byl primární složený cílový ukazatel (akutní ischemie končetin, velká amputace, infarkt myokardu, ischemická cévní mozková příhoda nebo úmrtí z kardiovaskulárních příčin) významně snížen při podání DPI v porovnání s ASA (15,5 % vs. 17,8 %, $p = 0,009$). Co se týče bezpečnosti, závažné krvácení (hodnocené dle TIMI) se vyskytlo u 2,65 % ve skupině DPI a u 1,87 % ve skupině s ASA ($p = 0,07$). Při projekci výsledků na populaci 10 000 pacientů by strategie DPI zabránila 181 primárním cílovým ukazatelům za cenu 29 závažných krvácivých příhod za rok. Přibližně 50 % pacientů v obou větvích studie dostávalo také clopidogrel, většinou po endovaskulární terapii. Přínos DPI nebyl závislý na clopidogrelu (primární cílový ukazatel: HR 0,85; 95% CI 0,71–1,01 s clopidogrelem oproti HR 0,86; 95% CI 0,73–1,01 bez clopidogrelu). Primární bezpečnostní cílový ukazatel se v obou skupinách nelišil (HR 1,32; 95% CI 0,78–2,24 s clopidogrelem vs. HR 1,55; 95% CI 0,88–2,73 bez clopidogrelu). Riziko závažného krvácení (kritéria Mezinárodní společnosti pro trombózu a hemostázu [ISTH]) bylo vyšší při podávání clopidogrelu po dobu delší než jeden měsíc a s časem se zvyšovalo. Vzhledem k tomu, že přidání clopidogrelu nebylo randomizované, nejsou aktuálně k dispozici data pro přímé srovnání strategie DPI a DAPT (ASA + clopidogrel). DAPT byla empiricky zavedena pro endovaskulární terapii a sekundárně doporučena na základě odborného konsenzu. DPI byla validována ve studii VOYAGER. Podávání DPI může být dle studie COMPASS beze změny prodlouženo v období po revaskularizaci s prokázaným přínosem na snížení MACE a MALE.

Renální a mezenterické tepny

Klíčová sdělení: Antitrombotická terapie při postižení renální a mezenterické tepny

- SAPT je indikována pro kardiovaskulární prevenci u pacientů s aterosklerotickou stenózou renální nebo mezenterické tepny.
- DAPT je doporučena po dobu nejméně jeden měsíc po implantaci stentu do renální nebo mezenterické tepny.

Data o antitrombotické léčbě u pacientů s aterosklerotickou stenózou renální nebo mezenterické tepny jsou vzácná, ale její použití je považováno za rozumné s ohledem na zvýšené kardiovaskulární riziko u pacientů s jakýmkoliv aterosklerotickým onemocněním (*viz doplňující materiály online*).

Pacienti s onemocněním periferních tepen a souběžnou indikací k perorální antikoagulaci

Klíčová sdělení: Antitrombotické strategie u pacientů s onemocněním periferních tepen a souběžnou indikací k perorální antikoagulaci

- Pokud pacient s onemocněním periferních tepen užívá léčebnou dávku antikoagulace z jiné indikace, měli bychom se obecně vyvarovat přidání protidestičkové léčby z důvodu rizika krvácení, s výjimkou stavů časně po perkutánní revaskularizaci.
- SAPT může být přidána k antikoagulační léčbě pacientům s vysokým rizikem trombózy, s přihlédnutím k riziku krvácení.

Pacienti s onemocněním periferních tepen mohou mít další onemocnění vyžadující podávání přechodné či trvalé antikoagulace. Pacienti s ICHDK mají zvýšené riziko fibrilace síní. Tato arytmie se vyskytuje u > 10 % pacientů hospitalizovaných s ICHDK a je spojena se zvýšeným rizikem cévní mozkové příhody, amputace a mortality. Pacienti s fibrilací síní a onemocněním periferních tepen mají již podle definice skóre $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc} \geq 1$, a je u nich tak indikována antikoagulační terapie. Ve studii ROCKET AF byl při srovnání rivaroxabanu s warfarinem u pacientů s ICHDK zjištěn stejný benefit pro primární cílový ukazatel, ale s větším počtem krvácení u rivaroxabanu než u warfarinu (HR 1,40; 95% CI 1,06–1,86, $p = 0,037$). Nicméně žádný významný rozdíl v počtech závažných krvácení mezi rivaroxabanem a warfarinem nebyl zjištěn u pacientů s ICHS nebo ICHDK v jiné retrospektivní studii (HR 1,13; 95% CI 0,84–1,52). Ke stejnému závěru při srovnání apixabanu a warfarinu v podskupině s ICHDK došla studie ARISTOTLE (HR 1,05; 95% CI 0,69–1,58). V celonárodní kohortové studii na Tchaj-wanu byla dokumentována nižší míra krvácení u přímých perorálních antikoagulancií (DOAC) než u warfarinu (HR 0,64; 95% CI 0,50–0,80), zřejmě kvůli užívání nižších dávek u čínských pacientů. Vzhledem k absenci specifických studií u pacientů s fibrilací síní a onemocněním periferních tepen jsou DOAC preferována před

warfarinem. Neexistuje žádné solidní zdůvodnění pro přidání protidestičkové terapie k perorálnímu antikoagulanciu u pacientů s fibrilací síní a onemocněním periferních tepen. Studie zahrnující 14 199 hospitalizovaných pacientů s fibrilací síní, srdečním selháním a koexistující ICHS nebo ICHDK prokázala, že přidání protidestičkové terapie k perorálnímu antikoagulanciu nesnížilo oproti warfarinu samotnému počet ischemických příhod, ale zvýšilo riziko krvácení. V RCT s pacienty s ICHS a fibrilací síní přidání protidestičkové terapie k perorálnímu antikoagulanciu nesnížilo MACE, ale zvýšilo počet krvácení. Proto doporučujeme rutinně nepřidávat protidestičkovou terapii k perorálnímu antikoagulanciu u pacientů vyžadujících léčebné dávky antikoagulační medikace. V případě implantace stentu do periferní tepny není dostatek důkazů pro výběr optimální antitrombotické léčby. U pacientů na léčebné dávce antikoagulace doporučujeme krátkodobou SAPT. Doba podávání této kombinace by měla být co nejkratší (jeden měsíc), v závislosti na klinické indikaci a riziku krvácení; v případě vysokého rizika krvácení by měla být zvolena nejnižší dávka DOAC schválená pro prevenci cévní mozkové příhody. Recentní metaanalýza čtyř RCT porovnávající kombinaci DOAC + clopidogrel s trojkombinací warfarin + ASA + clopidogrel u pacientů podstupujících implantaci stentu do koronární tepny prokázala, že duální léčba snižuje krvácení o 34 % při zvýšení rizika trombózy ve stentu o 59 %. Za pozornost stojí, že závažné a/nebo klinicky významné krvácení se vyskytovalo více než třikrát častěji než ischemické příhody. Díky extrapolaci těchto důkazů na pacienty s onemocněním periferních tepen, což je stav, při kterém je riziko okluzivní trombózy ve stentu obecně nižší, doporučujeme léčbu pacientů s fibrilací síní podstupujících implantaci stentu do periferní tepny pomocí kombinace DOAC + clopidogrel na jeden měsíc, s přidáním ASA (tedy trojkombinací) pouze u vybraných pacientů s nejvyšším rizikem trombózy ve stentu (např. předchozí trombóza stentu, velmi nízký průtok ve stentu na konci intervence). Naopak pokud je riziko krvácení vysoké, má být doporučena pouze samotná antikoagulace.

Riziko krvácení u pacientů s onemocněním periferních tepen

Před nasazením antitrombotické léčby je nezbytné vyhodnocení rizika krvácení. Pacienti s onemocněním periferních tepen mají obecně vyšší riziko krvácení v porovnání s běžným pacientem s ICHS, ačkoliv je dat o riziku krvácení u pacientů s onemocněním periferních tepen málo. Skóre, jako je HAS-BLED, mají u těchto pacientů slabý prognostický přínos. Recentně bylo validováno skóre Academic Research Consortium High Bleeding Risk (ARC-HBR) u pacientů s ICHS podstupujících koronární intervenci, nebylo ale doposud validováno u pacientů s onemocněním periferních tepen. Ke stanovení rizika krvácení u pacientů s onemocněním periferních tepen bylo učiněno několik pokusů, jež jsou shrnuty v tabulce 3. Vliv inhibitorů protonové pumpy na snížení krvácení do gastrointestinálního traktu u pacientů s onemocněním periferních tepen hodnotila

Tabulka 3 – Faktory spojené se zvýšeným rizikem krvácení u pacientů s onemocněním tepen dolních končetin

Studie	Soubor pacientů	Definice krvácení	Externí validace	Prediktivní proměnné								Užívaná medikace	Jiné
				Věk	Ženské pohlaví	Etnicita/globální zastoupení	Diabetes	HTN/TK	Kouření	HLP	Srdeční selhání		
Studie navrhující skóre určující riziko krvácení u pacientů s ICHDK													
Registr REACH	68 236 pacientů s atherotrombózou nebo rizikem jejího vzniku	Nefatální ICH, krvácení vedoucí k hospitalizaci a/nebo transfuzi	Ano	x			x	x	x	x		Antitrombotická medikace	
Spiliopoulos et al.	530 pacientů s endovaskulární terapií pro ICHDK	Malé a velké krvácení	Ne	x	x			x				DAPT	Obezita, antegrádní přístup
COMPASS	27 390 pacientů s ICHS/PAD	Kritéria ISTH (závažné krvácení)	Ano	x	x	x	x	x	x	x	x	Antitrombotická medikace	Polyvaskulární postižení
Jiné studie													
Cea Soriano et al.	28 484 pacientů s ICHDK v primární péči ve Velké Británii	ICH, krvácení do GIT	Ne					x	x		x	Antikoagulační léčba, NSA, protidestičkové léky	Vředová gastroduodenální choroba
EUCLID	13 885 pacientů se symptomatickou ICHDK	Kritéria TIMI (závažné krvácení)	Ne	x		x						Beta-blokátory	Rutherfordova třída

DAPT – duální protidestičková léčba; GIT – gastrointestinální trakt; HLP – hypercholesterolemie; HTN – hypertenze; ICH – intrakraniální krvácení; ICHDK – ischemická choroba dolních končetin; ICHS – ischemická choroba srdeční; ISTH – Mezinárodní společnost pro trombózu a hemostázu; NSA – nesteroidní antiflogistika; PAD – onemocnění periferních tepen; TK – krevní tlak.

pouze jedna studie – ve studii COMPASS nebyl zjištěn signifikantní pokles v složeném cílovém ukazateli krvácení do horní části zažívacího traktu (HR 0,88; 95% CI 0,67–1,15), ale bylo dokumentováno snížení počtu krvácení způsobených gastrointestinálními lézemi u pacientů s pantoprazolem v rámci sekundárního cílového ukazatele (HR0,52; 95% CI 0,28–0,94).

Závěr

Klinické studie z několika posledních let podstatně prohloubily naše znalosti o antitrombotické terapii u pacientů s onemocněním periferních tepen. Grafický abstrakt schematicky shrnuje optimalizované strategie podle lokalizace onemocnění. Složitější případy s rozporuplným poměrem rizika ischemie a krvácení by nicméně měly být probrány případ od případu v multidisciplinárním týmu s přihlédnutím k preferencím pacienta. Protože riziko ischemie i krvácení se u jednotlivých pacientů v čase mění, je zcela nezbytné strategii antitrombotické léčby pravidelně přehodnocovat.

Literatura*

1. Aboyans V, Bauersachs R, Mazzolai L, et al. Antithrombotic therapies in aortic and peripheral arterial diseases in 2021: a consensus document from the ESC working group on aorta and peripheral vascular diseases, the ESC working group on thrombosis, and the ESC working group on cardiovascular pharmacotherapy. Eur Heart J 2021;42:4013–4024.

* Všechny další odkazy lze nalézt v původním fulltextovém dokumentu.

Doplňující materiál

Doplňující materiál je k dispozici v European Heart Journal online.