

# Význam protidoštičkovej liečby pri periférnych vaskulárnych intervenciách

<sup>1</sup>IVAN VULEV, <sup>1</sup>MATEJ VOZÁR, <sup>2</sup>JURAJ MAĎARIČ, <sup>2</sup>AUGUSTÍN MISTRÍK  
Bratislava, Slovenská republika

VULEV I, VOZÁR M, MAĎARIČ J, MISTRÍK A. Význam protidoštičkovej liečby pri periférnych vaskulárnych intervenciách. *Cardiol* 2007;16(3):134–138

O protidoštičkovej liečbe počas perkutánnych intervenčných výkonov na periférnych cievach v kontraste s kardiologickými a na koronárne tepny zameranými štúdiami stále neexistuje dostatok kvalitných medicínskych dôkazov. Napriek rutinnému využitiu protidoštičkovej liečby pri periférnych intervenciách nepoznáme jednotný názor na dávkovanie a najmä dĺžku liečby v rozličných úrovniach vaskulatury. Prenesením dôkazov z koronárnej cirkulácie možno predpokladať pri súčasnej protidoštičkovej liečbe klopidogrelom a kyselinou acetylsalicylovou aj zlepšenie výsledkov perkutánnej intervenčnej liečby periférnych ochorení. Skúsenosti z perkutánnych koronárnych intervencií tak výrazne ovplyvňujú klinické rozhodovanie v súvislosti s protidoštičkovou liečbou počas periférnych vaskulárnych intervencií.

**Kľúčové slová:** klopidogrel – intervenčná rádiológia – endovaskulárna liečba – periférne vaskulárne intervencie

VULEV I, VOZAR M, MADARIC J, MISTRIK A. The value of antiplatelet therapy in peripheral vascular interventions. *Cardiol* 2007;16(3):134–138

Although there are multiple studies in the literature there is a dearth of evidence specifically looking at antiplatelet therapy during interventions in the peripheral circulation. Despite routine usage during peripheral interventions there are no firm consensus statements on dosage or duration of treatment in any vascular tree. If the data from the coronary circulation can be extrapolated to the periphery, platelet inhibition with clopidogrel and aspirin prior to peripheral interventions results in improved outcomes. Lessons learned from percutaneous coronary interventions are rapidly influencing clinical decisions regarding antiplatelet therapy during peripheral vascular interventions.

**Key words:** Clopidogrel – Interventional radiology – Endovascular treatment – Peripheral vascular interventions

Spolu s „explóziou“ záberu intervenčnej rádiológie a endovaskulárnej liečby v kardiovaskulárnej medicíne poslednej dekády sa nevidane rozširujú poznatky aj v zdanlivo málo súvisiacej oblasti funkcie krvných doštičiek a jej ovplyvňovania protidoštičkovými látkami. Možno povedať, že ide o dramatickú zmenu nášho chápania úlohy krvných doštičiek v súvislosti so vznikom a rozvojom akútnych cievnych príhod a subakútnych príhod asociovaných s intervenčnými a endovaskulárnymi výkonmi. Historicky najstaršou protidoštičkovou látkou je kyselina acetylsalicylová (ASA; objavená v roku 1890, protidoštičkový efekt opísaný až v roku 1960 – poznámka autora). Keďže ide o relatívne slabého antagonistu doštičiek, tak účinok na prevenciu trombotických komplikácií počas periférnych vaskulárnych intervencií (PVI) a perkutánnych koronárnych intervencií (PKI) je síce dokumentovaný, avšak relatívne slabý (1).

Farmakologická liečba počas PVI a PKI môže byť zameraná aj na potencovanú prevenciu lokálnej formácie trombu intravenózne (intraarteriálne) podávaným hepa-

rinom, nízkomolekulárnym heparínom, prípadne perorálne podávaným warfarínom. Účinok v takomto prípade sprostredkováva nepriame blokovanie trombínu a následná konverzia fibrinogénu na fibrín. V kontraste s nepriamou inhibíciou trombínu, ktorú ponúka heparín, máme dnes k dispozícii už aj veľmi modernú skupinu priamych inhibítorov formovania trombínu. Tieto látky sú výrazne špecifickejšie a ponúkajú aktivity proti rozpustenému a aj v trombe viazanému trombínu. Klinické štúdie boli zatiaľ publikované len pri ich využití v koronárnej cirkulácii (2).

Novou skupinou parenterálne podávaných látok sú inhibítory glykoproteínového receptora IIb/IIIa (GP IIb/IIIa) doštičiek. Blokádou receptorov povrchu doštičiek (sú známe aj ako integríny) dochádza pri aplikácii týchto látok k inhibícii finálnej fázy agregácie doštičiek. Predbežne známe výsledky z koronárnej cirkulácie a PKI s blokátormi GP IIb/IIIa dokazujú ich významný klinický prínos pri porovnaní s heparínom a ASA pri prevencii úmrtí a infarktov myokardu pri selektovaných pacientoch (3). Hoci máme k dispozícii „prvé lastovičky“ ich využitia aj v periférnej cirkulácii, na kvalitné dôkazy (zatiaľ žiadna prospektívna randomizovaná štúdia) prínosu inhibítorov GP IIb/IIIa počas PVI si budeme musieť ešte počkať (4, 5).

Poškodenie cievnej steny, ktoré nastáva po PKI, respektíve PVI (najčastejšie spôsobené angioplastikou ale-

Z <sup>1</sup>Oddelenia diagnostickej a intervenčnej rádiológie a <sup>2</sup>Kardiologickej kliniky Národného ústavu srdcových a cievnych chorôb v Bratislave, Slovenská republika

Do redakcie došlo dňa 8. marca 2007; prijaté dňa 2. apríla 2007

**Adresa pre korešpondenciu:** MUDr. Ivan Vulev, Oddelenie diagnostickej a intervenčnej rádiológie, NÚSCH, Pod Krásnou hôrkou 1, 833 48 Bratislava, e-mail: vulevi@nusch.sk

bo implantáciou stentu) spôsobuje expozíciu adhezívnych glykoproteínov (ako je von Willebrandov faktor a kolagén) do lúmenu cievy. Na povrchoch doštičiek sa nachádzajú receptory pre tieto, zvyčajne endotelom prekryté glykoproteíny. Iniciálnym procesom celej kaskády koagulácie je adhézia, kedy po aktivácii glykoproteínových receptorov doštičiek dochádza k ich okamžitému nadviazaniu (adherencii) na glykoproteíny subendotélia s cieľom prekryť zranený povrch cievnej steny. Nasleduje postupná, agonistami potencovaná agregácia ďalších trombocytov, kde má rozhodujúcu úlohu glykoproteínový IIb/IIIa receptor doštičkových membrán. Vzhľadom na kvalitu medicínskych dôkazov sily účinku, ako aj spôsobu a jednoduchosti aplikácie (perorálna) zatiaľ najväčším pokrokom pri ovplyvňovaní funkcie doštičiek a ich agregácie počas PKI a PVI je zavedenie *tienopyridínov* do klinickej praxe (6).

Tienopyridínové deriváty (tiklopidín, klopidogrel) inhibujú doštičkový membránový receptor P2Y<sub>1</sub>, zodpovedný za prostredníctvom ADP mediovajú doštičkovú agregáciu. Ireverzibilnou blokádou uvedeného receptora nastáva inhibícia cytoskeletálneho efektu adenosínodifosfátu (ADP), a tým aj inhibícia agregácie doštičiek. Na efektívnosť samotnej inhibície doštičiek majú tienopyridíny synergický efekt s kyselinou acetylsalicylovou. Tienopyridíny sa v klinickej praxi uplatnili vzhľadom na ich mimoriadne silný efekt na prevenciu subakútneho uzáveru vaskulárneho stentu (na podklade in-stent trombózy) pri porovnaní s aplikáciou len ASA (7, 8), ktorý bol v štúdiu MATTIS (9) dokázaný aj v randomizovanej podobe. Tienopyridíny sú ďalej efektívnejšie aj pri prevencii akútnych vaskulárnych príhod v kraniálnej a extra-kraniálnej cirkulácii ako samotná ASA (10).

Pri porovnaní s ASA sa tienopyridíny spájajú s menším výskytom nežiaducich iritácií gastrointestinálneho traktu a vyšším výskytom nežiaducich kožných prejavov. Neutropénia a trombocytopenická purpura sú najobávanejším nežiaducim účinkom tienopyridínov. Práve vzhľadom na túto bezpečnosť dnes možno považovať tiklopidín za už prekonaný preparát. Klopidogrel má dokázateľne menej uvedených nežiaducich účinkov – konštatovanie má najvyšší stupeň klinického odporúčania, dokázaný randomizovanými štúdiami CAPRIE (11), CLASSICS (12), TOPPS (13) a tzv. Mullerovou štúdiou (14) a pritom rovnaký efekt na prevenciu trombózy stentu v koronárnych tepnách (15).

Klopidogrel bisulfát je tienopyridínový derivát dostupný vo forme 75 mg tabliet, ktorý bol vyvinutý ako bezpečnejšia alternatíva tiklopidínu. Efekt klopidogrelu na inhibíciu ADP mediovanej aktivácie glykoproteínového IIb/IIIa receptora cez ireverzibilnú modifikáciu ADP

receptora pretrváva počas celej životnosti doštičky. Na dosiahnutie úplnej doštičkovej inhibície pred PCI/PVI je „guideline-ovo“ nevyhnutné štvordňové podávanie dávky 75 mg klopidogrelu denne. Emergentne možno dosiahnuť nasýtenie aj podaním tzv. loading dose, teda jednorázovej dávky 300 mg klopidogrelu (štyri tabletky) (16).

Klinické štúdie klopidogrelu vypovedajú o lepšej účinnosti, ako ASA pri prevencii ischemických mozgových príhod, infarktu myokardu a úmrtia z vaskulárnych príčin v rizikovej populácii (11). Štúdie na zvieratách s použitím leštených nitinolových stentov dokázali, že klopidogrel bol oveľa potentnejší ako ASA pri prevencii akútnej in-stent trombózy (9). Predpokladá sa totiž, že pri poškodení cievnej steny (po PTA, prípadne stentom) dochádza k stimulácii agregácie doštičiek prostredníctvom od diacylglycerolu nezávislej aktivácie proteínkinázy C a tú ASA neovplyvňuje. Uvedené klinické štúdie jednoznačne dokázali benefit so zreteľom na prevenciu koronárnej in-stent trombózy pri dennej aplikácii 75 mg klopidogrelu a 100 mg ASA minimálne počas štyroch týždňov.

Okrem štúdií zameraných na prínos klopidogrelu pri perkutánných intervenciách spojených s implantáciou vaskulárnych stentov a štúdií, kde sa v uvedenej indikácii porovnávajú klopidogrel a tiklopidín, sa ďalším skúmaním potvrdil jednoznačný prínos z dlhodobej liečby klopidogrelom (až do 12 mesiacov) aj u pacientov s rizikom cievnej mozgovej príhody a akútnych koronárnych syndrómov (AKS) bez elevácie ST segmentu. Išlo o štúdie CREDO (17), CURE (18) a PCI-CURE (19).

Pokiaľ sa vrátíme k nekoronárnemu využitiu klopidogrelu, uvedená štúdia CAPRIE (11) priniesla veľmi zaujímavé výsledky a dokázala v podskupine pacientov s periférnym vaskulárnym ochorením najväčšiu, konkrétne 23,8 % redukciu rizika výskytu vaskulárnych príhod pri porovnaní s podávaním len ASA. Pritom celkovo sa v štúdiu CAPRIE na 19 185 pacientoch po mozgovej príhode, infarkte myokardu a inom vaskulárnom ochorení dokázala 8,7 % redukcia rizika opakovanej vaskulárnej príhody (ischemická CMP, IM alebo vaskulárna smrť).

Štúdia CARESS (20) s pacientmi so symptomatickou karotickou stenózou dokázala, že kombinované podávanie klopidogrelu s ASA je výrazne účinnejšie ako monoterapia s ASA pri prevencii asymptomatických embolizačných príhod, ako markerov budúcich CMP a TIA (dosiahla sa až 39,8 % redukcia relatívneho rizika).

Prenešením odporúčaní k PKI o klinickom využití klopidogrelu máme v súvislosti s PVI úplné oprávnenie po periférnych intervenciách so zvýšeným rizikom subakútnej trombózy nahradiť terapiu heparínom tzv. *duálnou protidoštičkovou liečbou* klopidogrelom (75 mg/den-

ne) s ASA (100 mg/denno), ktorá sa aplikuje dlhodobo (1 – 12 mesiacov). Perkutánnou intervenciou so zvýšeným rizikom subakútnej trombózy je každá implantácia vaskulárneho stentu alebo stentgraftu, ale aj PVI so suboptimálnym výsledným efektom, ako je ponechaná parciálna disekcia a nezávažná reziduálna stenóza po perkutánnej angioplastike. Duálnu protidoštičkovú liečbu rizikových PVI možno začať jednorázovým podaním 300 mg klopidogrelu bezprostredne pred výkonom alebo štvordňovým predliečením s denným podávaním 75 mg klopidogrelu. Uvedeným okolnostiam sme prispôbili protokoly medikamentózne prípravy pred a po jednotlivých PVI aj na našom pracovisku.

Na Oddelení diagnostickej a intervenčnej rádiológie NÚSCH sú indikácie na duálne potencovanie protidoštičkovej liečby a jej dĺžku nasledovné:

1. Prevencia subakútnej in-stent trombózy:
  - všetky implantácie stentov (1 – 3 mesiace)
  - implantácie stentgraftov (3 – 12 mesiacov)(podľa rozsahu parciálneho prekrytia aortových ostíí stentom)
2. Prevencia subakútnej trombózy pri rizikových PVI:
  - subintimálne rekanalizácie
  - suboptimálny efekt po angioplastike (1 – 3 mesiace)
  - zlý odtok do periférie
  - krurálne intervencie pri kritickej končatinovej ischémii
3. Predliečenie alebo jednorázové nasycovanie – prevencia tromboembolických komplikácií pri supraaortových intervenciách (spolu s prevenciou subakútnej trombózy stentu):
  - karotický stenting
  - intrakraniálny stenting
  - angioplastika a stenting vertebrobasilárneho systému a a. subclavia (3 – 12 mesiacov)

Parciálne nedocenenie využitia perorálnych protidoštičkových látok v intervenčnej rádiologickej komunite, nielen v našich podmienkach, má čiastočne na svedomí aj americká FDA (*Food And Drug Administration*), ktorá potvrdila používanie klopidogrelu pri prevencii rekurentných ischemických vaskulárnych príhod, avšak na potvrdenie klopidogrelu pri indikácii prevencie subakútnej trombózy vaskulárnych stentov sa ešte len čaká. Klopidogrel je teda dnes FDA schválený pri indikácii – prevencia rekurentných ischemických príhod pacientov s periférnym vaskulárnym ochorením, avšak jeho celkový význam pri periférnych vaskulárnych intervenciách ostá-

va stále nedocenený. Pozitívom je, že v najbližšom období sa očakáva FDA schválenie klopidogrelu v kombinácii klopidogrel + ASA ako náhrady heparínu pri periférnych vaskulárnych intervenciách so zvýšeným rizikom subakútnej trombózy.

Hoci na množstvo otázok v súvislosti s protidoštičkovou medikáciou nám dávajú odpovede už dostupné štúdie z koronárnej cirkulácie a PKI, na ďalšie podrobnejšie otázky sa dozvieme odpovede až z budúcich prospektívnych randomizovaných štúdií zameraných na periférnu cirkuláciu. Dovtedy ale, pochopením významu protidoštičkových látok a ich prínosu pre PVI, môžeme zásadne ovplyvniť osud našich intervenčne rádiologickou metódou liečených pacientov. Dostupné medicínske dôkazy nás oprávňujú na záver konštatovať:

1. Klopidogrel je nevyhnutnou súčasťou štandardnej dlhodobej liečby pacientov s koronárnym aterosklerotickým ochorením a mal by sa ňou stať aj u pacientov s periférnym vaskulárnym ochorením – vzhľadom na prevenciu výskytu akútnych kardiovaskulárnych príhod
2. Klopidogrel je nevyhnutnou súčasťou štandardnej liečby pacientov liečených PKI a teda aj PVI – vzhľadom na prevenciu subakútnych trombotických komplikácií po perkutánnej intervenčnej a endovaskulárnej liečbe
3. Rozsah a dávkovanie liečby klopidogrelom u pacientov s periférnym vaskulárnym ochorením a PVI určuje súčasná úroveň a bude určovať budúca úroveň medicínskych dôkazov

## Literatúra

1. Awtry E, Loscalzo J. Aspirin. *Circulation* 2000;101:1206–1218.
2. Kong DF, Topopl EJ, Bittl JA, et al. Clinical outcomes of bivalirudin for ischemic heart disease. *Circulation* 1999;100:2049–2053.
3. Sabatine MS, Jang IK. The use of glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in patients with coronary artery disease. *Am J Med* 2000;109:224–237.
4. Wallace RC, Furlan AJ, Moliterno DJ, et al. Basilar artery rethrombosis: successful treatment with platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor inhibitor. *Am J Neuroradiol* 1997;18:1257–1260.
5. New G, Roubin GS, Iyer SS, et al. Use of glycoprotein IIb/IIIa inhibitor eptifibatid in a patient undergoing carotid artery stenting. *J Invasive Cardiol* 2000;12:23D–24D.
6. Quinn MJ, Fitzgerald DJ. Ticlopidine and clopidogrel. *Circulation* 1999;100:1667–1672.
7. Rupprecht HJ, Darius H, Borkowski U, et al. Comparison of antiplatelet effects of aspirin, ticlopidine or their combination after stent implantation. *Circulation* 1998;97:1046–1052.

- 
8. Makkar RR, Eigler NL, Kaul S. Effects of clopidogrel, aspirin and combined therapy in a porcine ex vivo model of high-shear induced stent thrombosis. *Eur Heart J* 1998;19:1538–1546.
  9. Urban P, Macaya C, Rupprecht HJ, et al. Randomised evaluation of anticoagulation versus antiplatelet therapy after coronary stent implantation in high-risk patient: the multicenter aspirin and ticlopidine trial after intracoronary stenting (MATTIS). *Circulation* 1998;98:2126–2132.
  10. Hanks GJ, Ludlow CLM, Dunbabin DW. Thienopyridines or aspirin to prevent stroke and other serious vascular events in patients at high risk of vascular disease? A systemic review of the evidence from the randomized trials. *Stroke* 2000;31:1779–1784.
  11. A randomized, blinded trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischemic events (CAPRIE). CAPRIE steering committee. *Lancet* 1996;348:1329–1339.
  12. Bertrand ME, Rupprecht HJ, Urban P, et al. Double-blind study of the safety of clopidogrel with and without a loading dose in combination with aspirin compared with ticlopidine in combination with aspirin after coronary stenting: the clopidogrel aspirin stent international cooperative study (CLASSICS). *Circulation* 2000;102:624–629.
  13. Berger PB. Clopidogrel instead of ticlopidine after coronary stent placement: is the switch justified. *Am Heart J* 2000;140:354–358.
  14. Muller C, Buttner HJ, Petersen J, et al. A randomized comparison of clopidogrel and aspirin versus ticlopidine and aspirin after the placement of coronary-artery stents. *Circulation* 2000;101:590–593.
  15. Moussa I, Oetgen M, Roubin C, et al. Effectiveness of clopidogrel and aspirin versus ticlopidine and aspirin in preventing stent thrombosis after coronary stent implantation. *Circulation* 1999;99:2364–2366.
  16. Smith SC Jr, Dove JT, Jacobs AK, et al. ACC/AHA guidelines for percutaneous coronary intervention (revision of the 1993 PTCA guidelines): executive summary. *Circulation* 2001;103:3019–3041.
  17. Steinhilb S. Clopidogrel for reduction of events during observation (CREDO). *JAMA* 2002; 288(19):2411–2420.
  18. Mehta SR, Yusuf S, Teter RJG, et al. The clopidogrel in unstable angina to prevent recurrent events (CURE) trial programme; rationale, design and baseline characteristics including a meta-analysis of the effects of thienopyridines in vascular disease. *Eur Heart J* 2000;21:2033–2041.
  19. Mehta SR, Yusuf S, Teter RJG, et al. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. *Lancet* 2001;358:527–533.
  20. Markus HS, Droste DW, Kaps M, et al. Dual Antiplatelet Therapy With Clopidogrel and Aspirin in Symptomatic Carotid Stenosis Evaluated Using Doppler Embolic Signal Detection. The Clopidogrel And Aspirin for Reduction of Emboli in Symptomatic Carotid Stenosis (CARESS) Trial. *Circulation* 2005;111:2233–2240.