

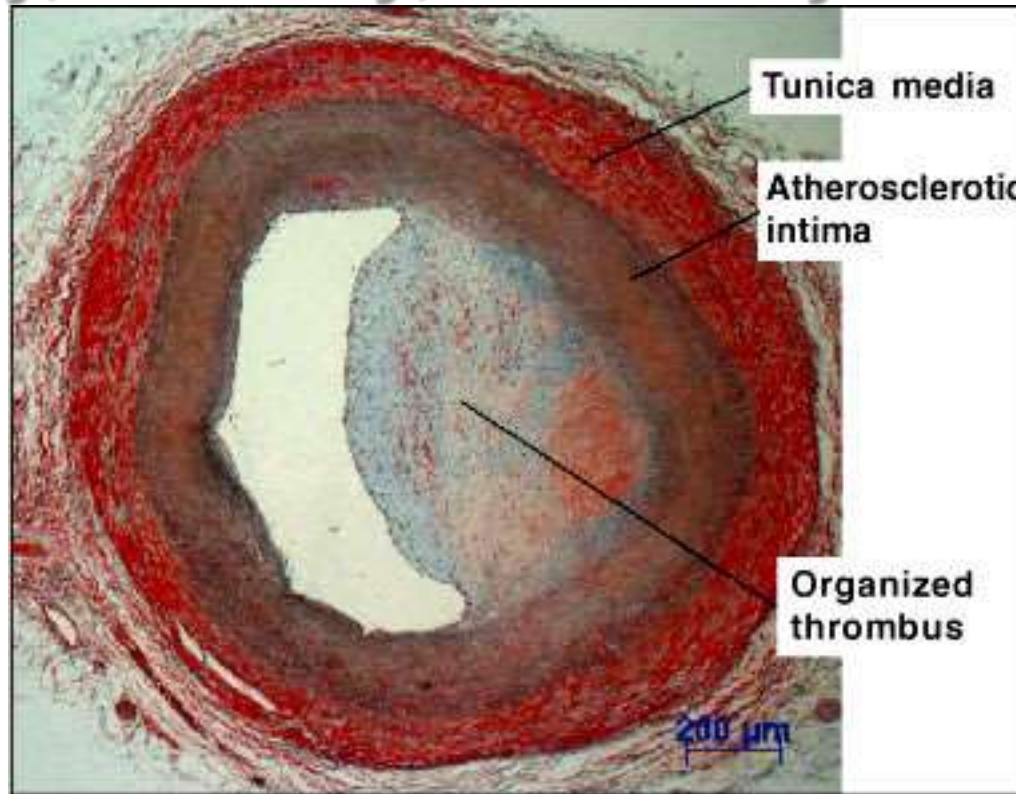


Antiagregačná liečba nová kompetencia **CLOPIDOGREL**

Peter Lipták, Dana Buzgová, Jana Bendová, Iveta Vaverková
Bratislava 1.6., Trenčín 2.6., Topolčany 3.6., Lučenec 8.6., Žilina 9.6., Prešov 10.6.2010

Etiopatogenéza arteriálnej trombózy

biely, nástenný, doštičkový trombus



Arteriálna trombóza sa najčastejšie vyskytuje na týchto miestach:

V koronárnych artériách je príčinou **IM**.

V karotických a/alebo vertebrálnych, alebo intracerebrálnych artériách je príčinou ischemickej **CMP**.

V periférnych artériách, najčastejšie DK, je príčinou **PAO**, ischemie až gangrény končatín.

Rizikové faktory pre žilovú trombózu sú odlišné od rizikových faktorov arteriálnej trombózy, aj keď sa môžu prekrývať. **Rizikovými faktormi pre arteriálnu trombózu sú fajčenie, hypertenzia, hyperlipidémia, diabetes mellitus a už existujúci cholesterolový AS plát.**

Prevenca arteriálnej trombózy

- **Dôsledný manažment rizikových faktorov –fajčenie, hypertenzia, hyperlipidémia, diabetes mellitus a cholesterolový AS plát.**
- **Protidoštičková, antiagregačná liečba.**

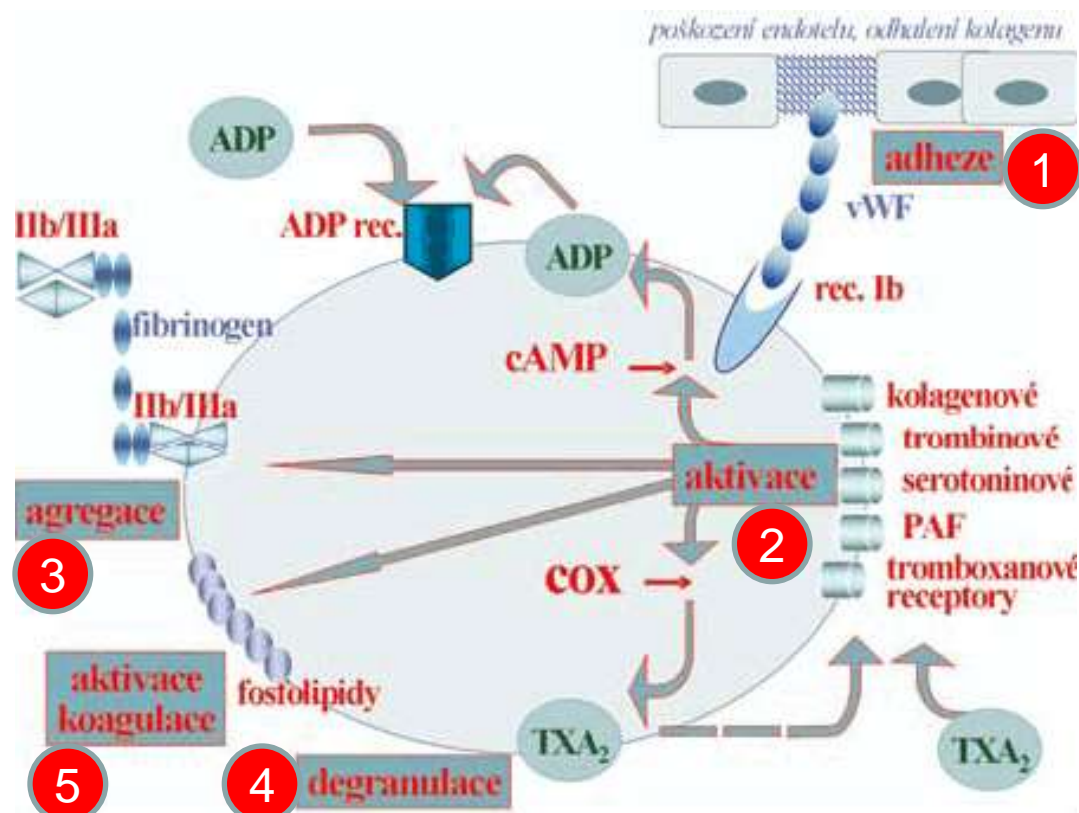
Antiagregačná liečba

- **Antiagregačná liečba** vedie k zníženiu následných kardiovaskulárnych a cerebrovaskulárnych príhod o asi 25 %, mortalitu znižuje o cca 15%. Je preto dôležité, aby všetci pacienti po IM a CMP, ktorí nemajú absolútnu kontraindikáciu, užívali trvale **kyselinu acetylosalicylovú** a v prípade jej zlyhania (non respondéri cca 10%) pri intolerancii alebo kontraindikáciách **iné antiagregancium (ticlopidin, clopidogrel)**.
- Obvyklé dávkovanie ASA je 1x denne 100 mg per os. Pri tejto nízkej dávke je riziko krvácivých komplikácií minimálne.
- S podávaním sa má začať prvý deň IM alebo ischemickej CMP a liečba by mala byť celoživotná.
- **Clopidogrel** má asi o 10% lepšiu účinnosť ako ASA, podáva sa dávka 75mg denne.

Efekt opatrení sekundárnej prevencie na mortalitu a morbiditu po prekonanom IM

Preventívne opatrenie	Redukcia mortality %	Redukcia reinfarktov %
STOP fajčeniu	50	40
Betablokátory	20	30
Antiagregačná liečba	15	30
Inhibítory ACE pri EF<40	20	25
Statíny pri dyslipoproteinémii	20	33

Aktivácia trombocytu



1. ADHÉZIA

2. AKTIVÁCIA TROMBOCYTU

3. AGREGÁCIA TROMBOCYTOV

4. DEGRANULÁCIA FOSFOLIPIDOV

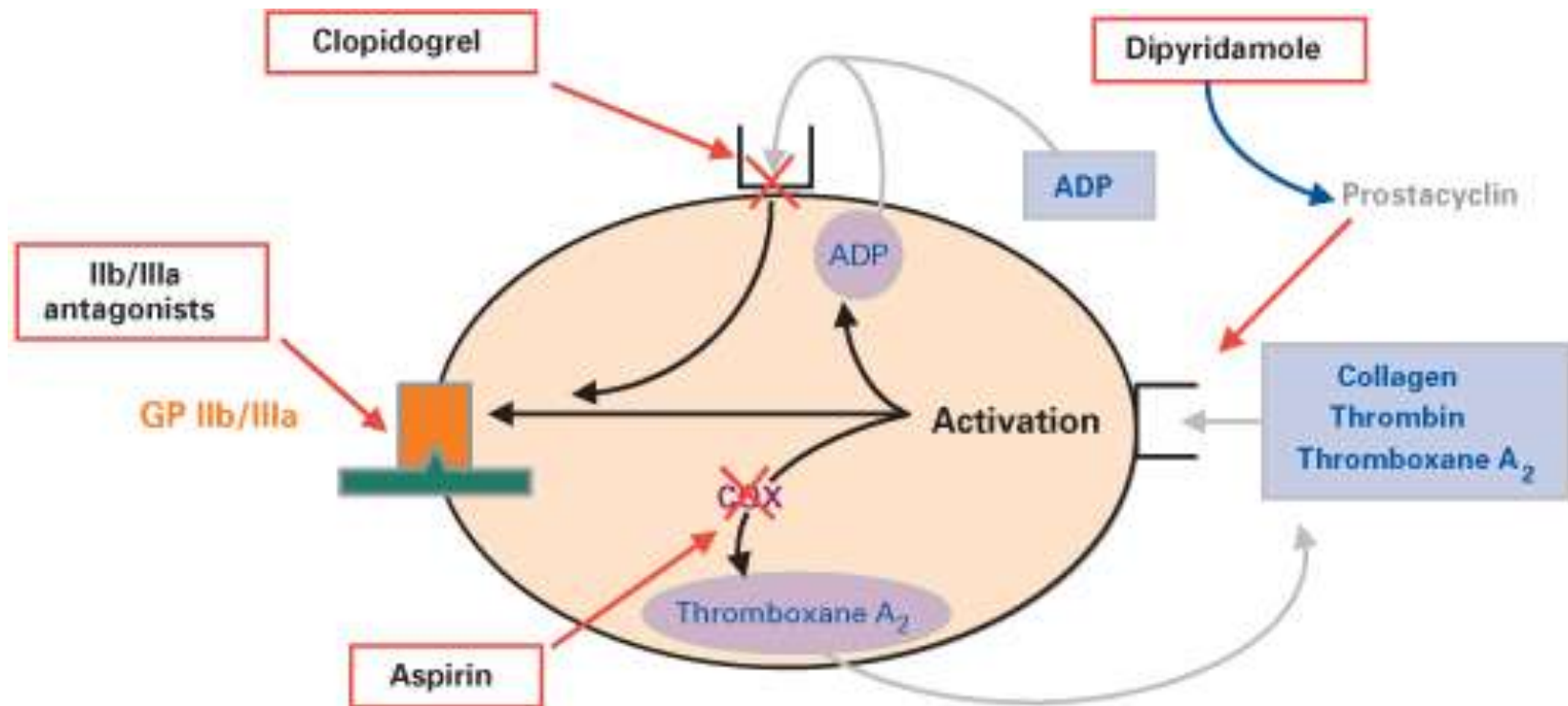
5. AKTIVÁCIA KOAGULÁCIE

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

Protidoštičkové lieky v ambulancii VLD

- Blokáda aktivácie a agregácie doštičiek - blokáda tromboxanového systému
 - ireverzibilná : **kyselina acetylsalicylová (ASA)**
 - reverzibilná: indobufen
- Inhibítory fosfodiesterázy
 - Dipyridamol
- Blokáda ADP systému
 - **ticlodipin**
 - **clopidogrel**

Mechanizmus účinku antiagregancií



ADP adenosin diphosfát

GP IIb/IIIa glykoproteinový komplex IIb/IIIa

COX cyclo-oxygenáza

Kyselina acetylsalicylová (ASA) blokuje aktiváciu trombocytov ireverzibilnou **inhibíciou** enzýmu **cyklo-oxygenáza 1**. Tým je blokovaná syntéza thromboxanu A₂, ktorý je príčinou agregácie doštičiek. **Indobufen** blokuje tento enzým ireverzibilne. **Clopidogrel a ticlopidin** zabraňujú aktivácii **glykoproteinového komplexu IIb/IIIa** zablokovaním receptora pre ADP na povrchu trombocytu. Takto inhibujú agregáciu doštičiek. **Antagonisti glykoproteinového receptora IIb/IIIa** podobne inhibujú agregáciu doštičiek blokovaním väzby fibrinogénu na tento receptor. **Dipyridamol** znižuje produkciu prostacyklínu, ktorý je silným inhibítorom agregácie doštičiek.

KK MZ SR: Indikačné obmedzenie clopidogrelu

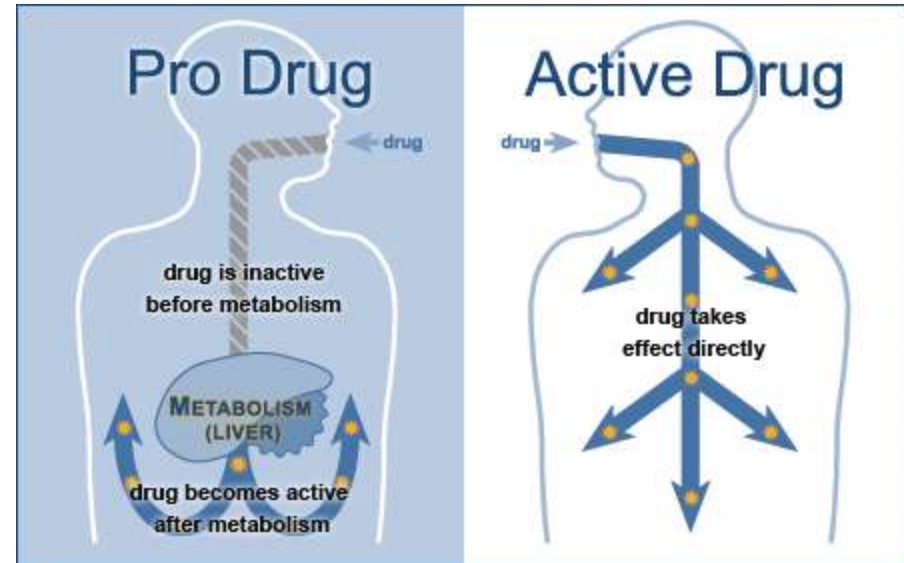
Od 1.4.2010 je pre všeobecných lekárov dostupný klopidogrel. Je potrebné aby sme dbali na správne dodržiavanie jeho indikačných obmedzení stanovených kategorizačnou komisiou MZ SR:

Hradená liečba sa môže indikovať:

- a) u AKS (NSTEMI / STEMI), obvykle v kombinácii s ASA
- b) po revaskularizačných intervenciách na koronárnom riečisku a magistrálnych(hlavných) artériách, obvykle v kombinácii s ASA,
- c) po revaskularizačných tepnových operáciách na DK
- d) pri chirurgických výkonoch na karotídach
- e) v sekundárnej prevencii CMP **pri zlyhaní, intolerancii alebo kontraindikáciách ASA.**
- f) ICHDK v štádiu III.(pokojuvé bolesti) až IV.(trofické zmeny) podľa Fontaina.
- g) v sekundárnej prevencii po IM **pri zlyhaní, intolerancii alebo kontraindikáciách ASA.**

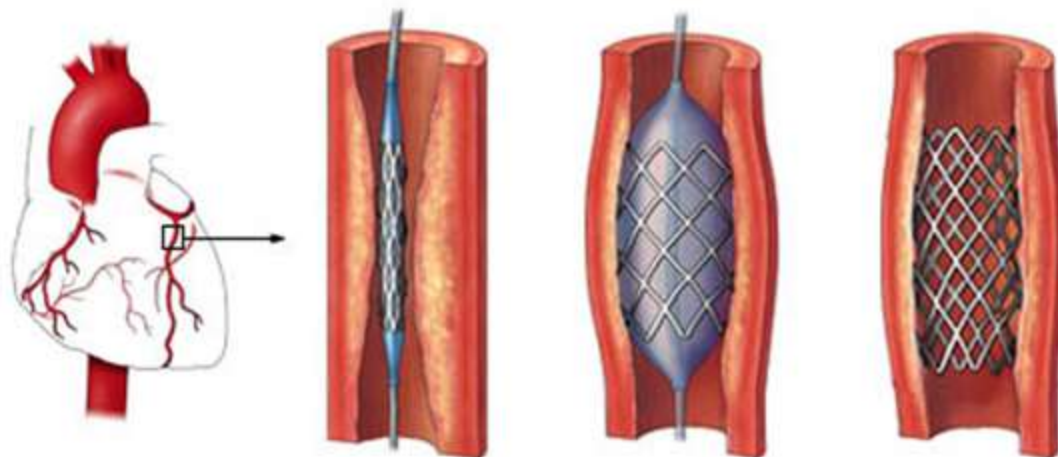
Akútne podanie antiagregačnej liečby pri AIM, mala by byť podaná čo najskôr, už na ambulancii VLD

- Vždy je potrebné podať kyselinu **acetylsalicylovú**. Prvá dávka je 400-500 mg per os.
- Súčasne sa podáva **klopidogrel 300 -600 mg** ako nasycovacia dávka na úvod a následne 75 mg tbl/deň. U pacientov nad 75 rokov sa začína dávkou 75mg, bez úvodnej nasycovacej dávky.



Duálna antiagregačná liečba

Pre pacientov, ktorí prekonalí NSTEMI alebo koronárnu intervenciu so zavedením intrakoronárneho stentu prináša ďalší prospech zavedenie duálnej antiagregačnej liečby – **kombinácia kyseliny acetylsalicylovej a clopidogrelu**. Táto duálna antiagregačná liečba by mala trvať po dobu, než sa stent v koronárnej tepne prekryje endotelom. To znamená po implantácii prostého kovového stentu by mala trvať 1 mesiac a po implantácii stentu, ktorý uvoľňuje antimitotické lieky (najčastejšie sirolimus alebo paclitaxel) minimálne 12 mesiacov.



Podmienky pre správnu liečbu

- **Trvalé vzdelávanie**
- **Vlastné skúsenosti s dostatočne veľkým súborom pacientov**
- **Tímová spolupráca pri riešení komplikovaných stavov**



d'akujem za pozornosť

Otázky??

