

Nastává soumrak aspirinu? **NE**

Pro a proti: Co hýbe farmakoterapií

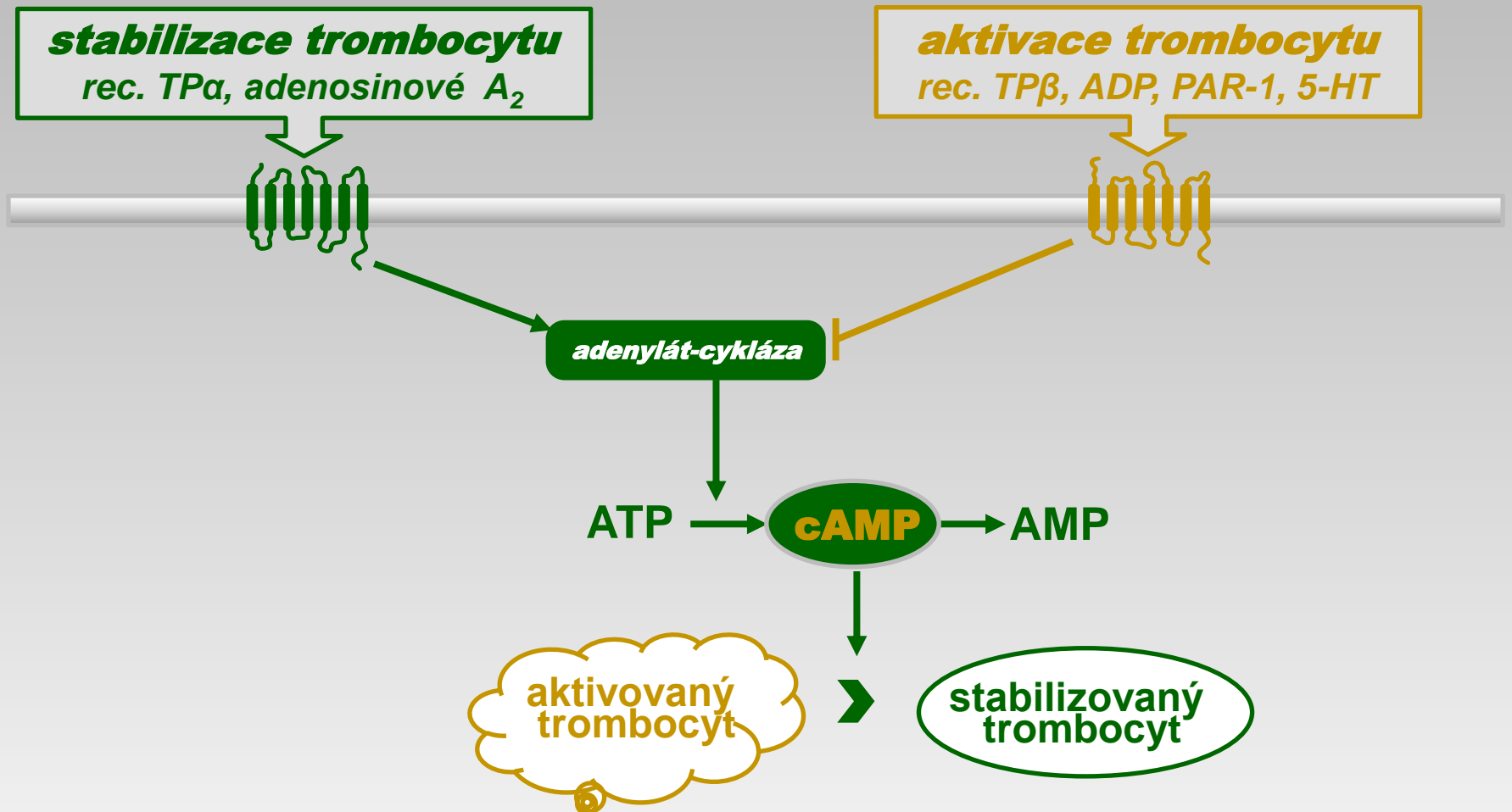
Jan Bultas

Farmakologický ústav

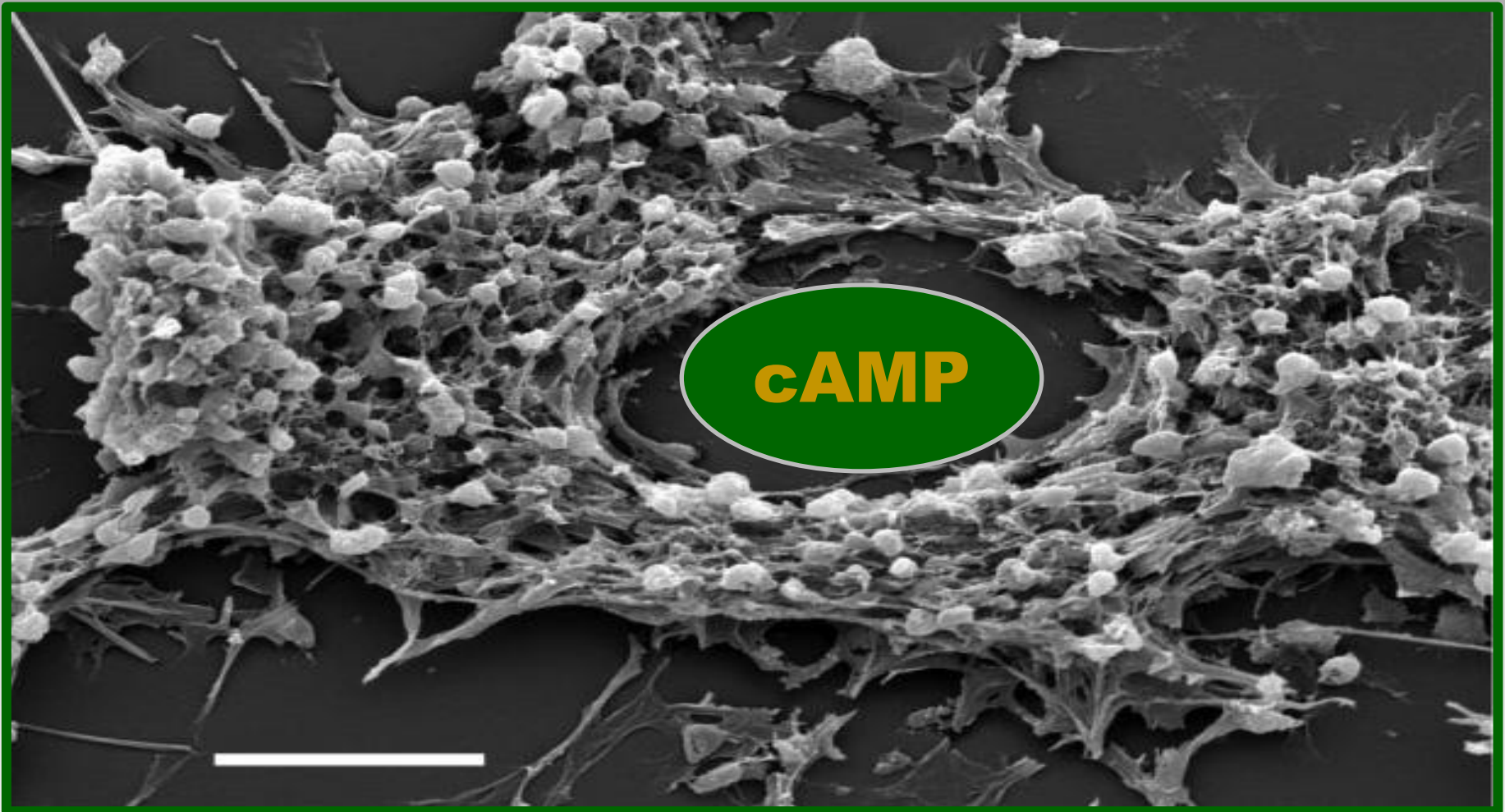
3. LF UK Praha

XXVI výroční sjezd ČKS, Brno 2018

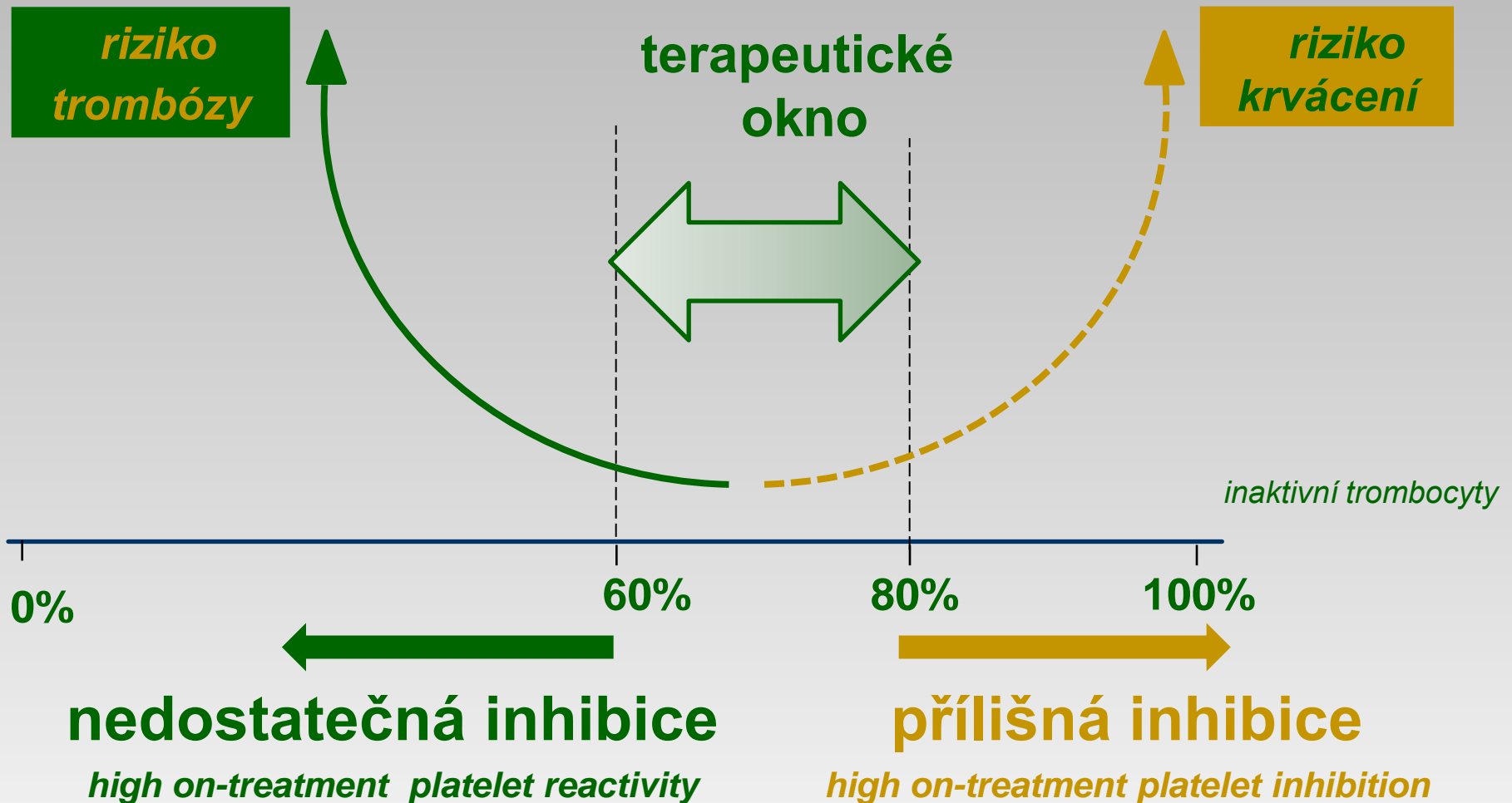
Aktivace/stabilizace trombocytu



Protidestičková léčba – zvýšení nabídky cAMP



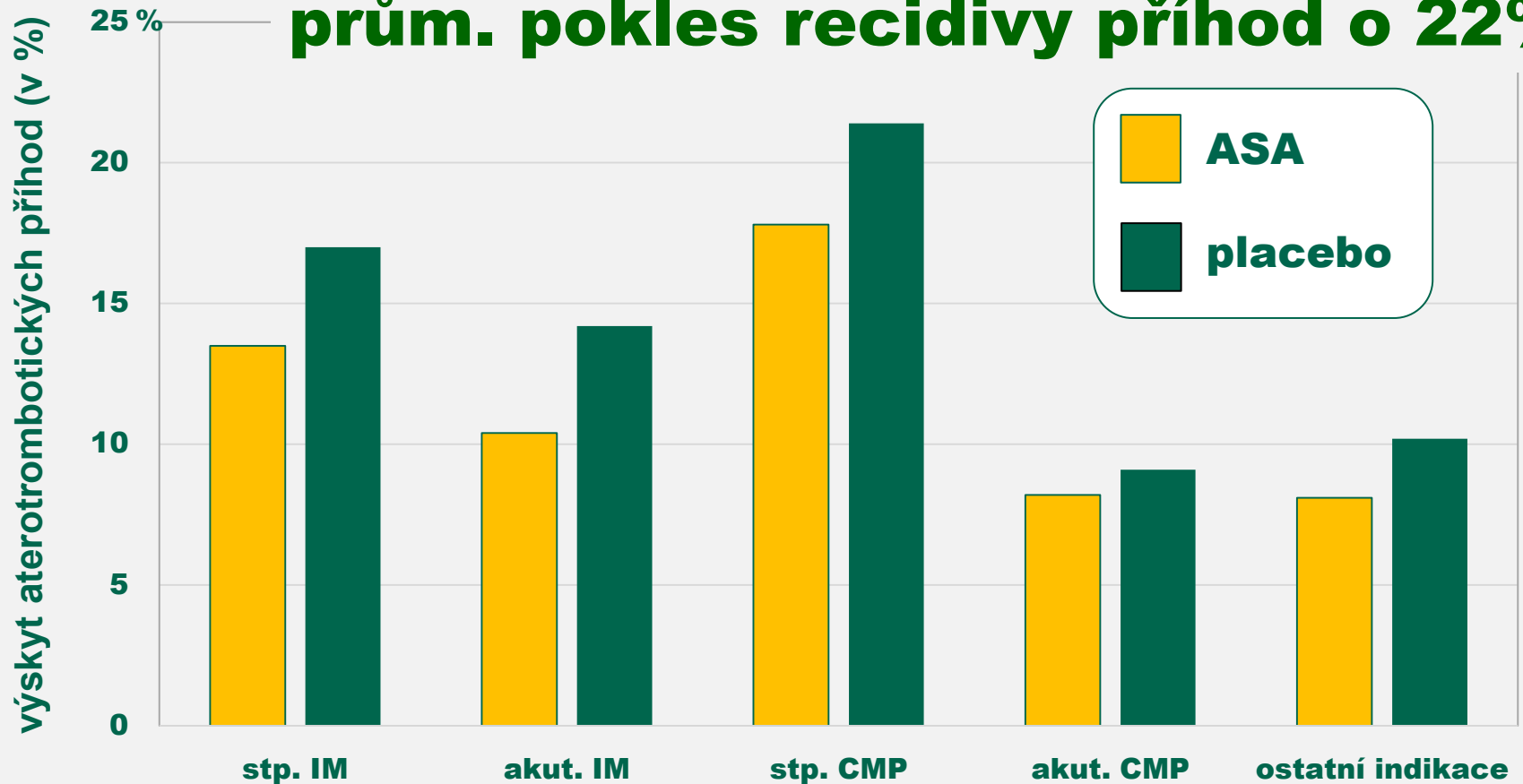
Terapeutické okno protideštičkových léků



Meta-analýza studií srovnávajících efekt ASA s placebem v indikaci recidivy aterotrombotických příhod – všechny sek. preventivní indikace

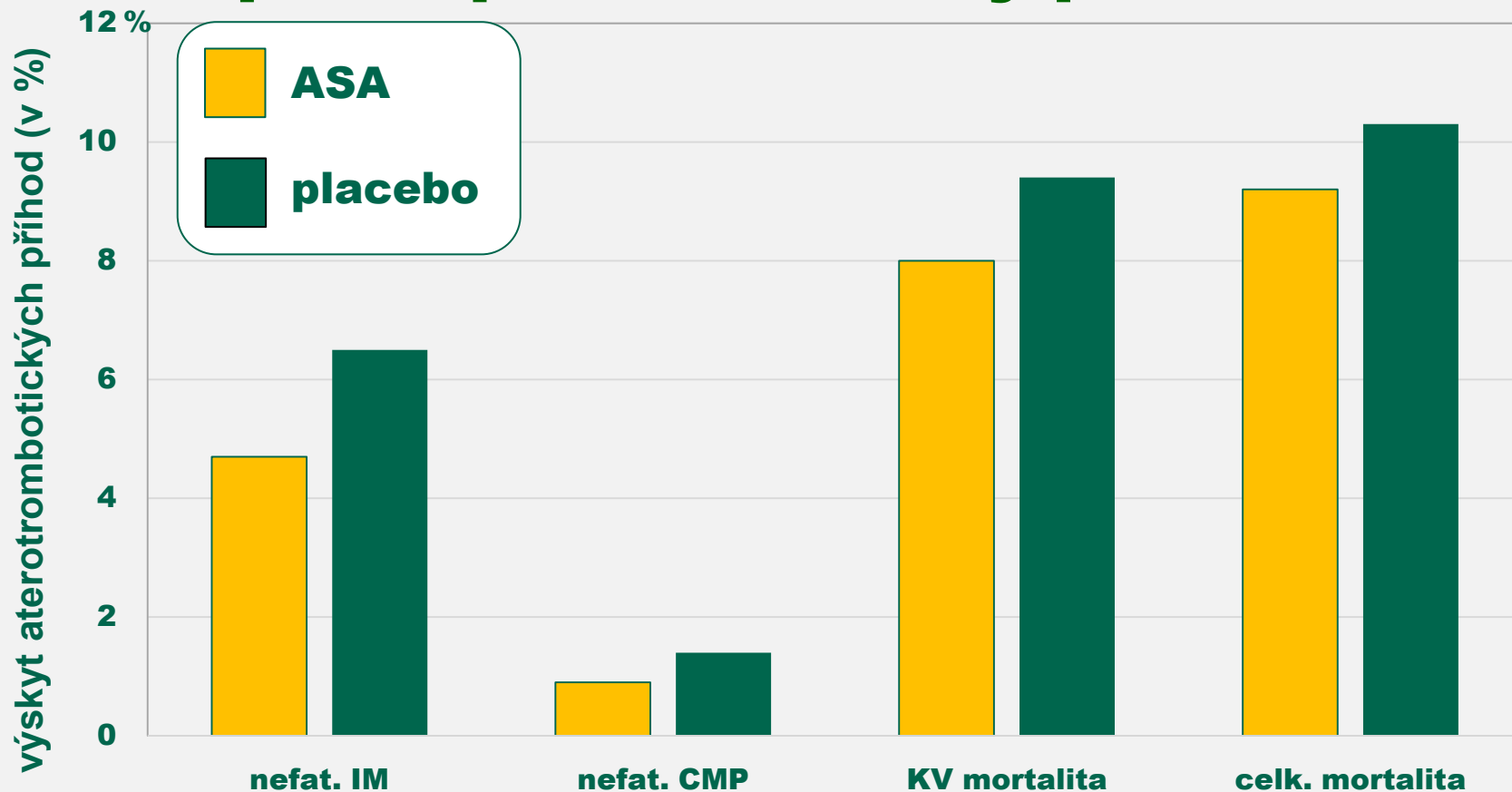
(N≈160 tis. pacientů, celkem 139 studií, všechna p<0,05)

prům. pokles recidivy příhod o 22%



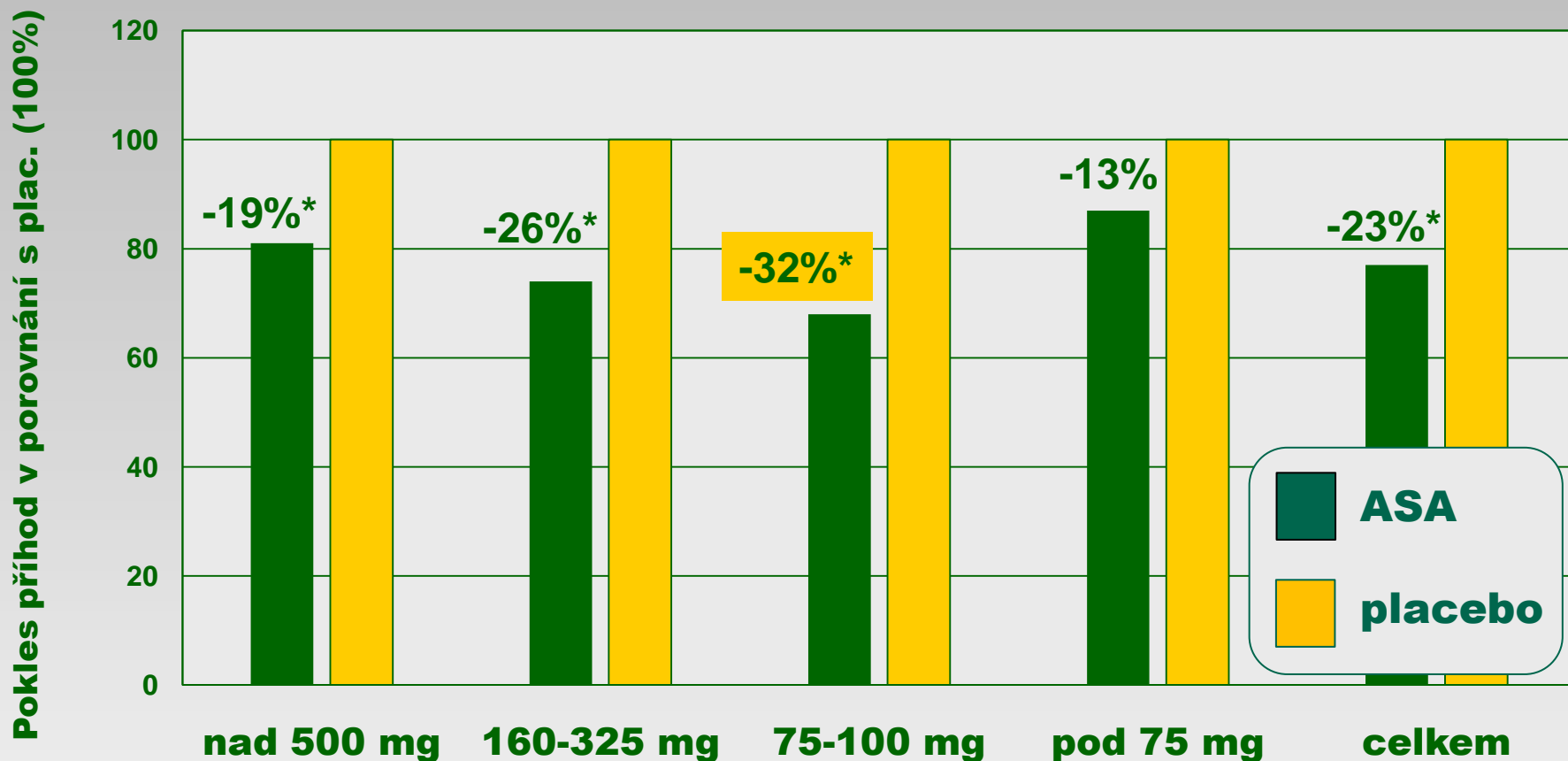
Meta-analýza studií srovnávajících efekt ASA s placebem v indikaci recidivy aterotrombotických příhod – podskupina po IM (N≈40 tis. pacientů, všechna p<0,05)

prům. pokles recidivy příhod o 19%



Optimální dávka ASA 75-100 mg

pokles výskytu vaskulárních příhod (MACE) při léčbě různými dávkami ASA



Meta-analýza prim. preventivních studií s rychle rozpustnou formou ASA

hodnocena pouze účinnost, nehodnocena bezpečnost

primární ukazatel účinku	snížení rizika příhody	hodnota p
výskyt všech vaskul. příhod	0,86 (0,80-0,93)	< 0,001
výskyt všech forem ICHS	0,85 (0,69-1,06)	0,154
výskyt infarktu myokardu	0,81 (0,67-0,99)	0,042
výskyt iktu	0,92 (0,83-1,02)	0,116
KV mortalita	0,96 (0,80-1,14)	0,619
celková mortalita	0,94 (0,88-1,01)	0,115

Významný pokles incidence všech velkých kardiovaskul. a cerebrovaskulárních příhod o 14%, resp. infarktu myokardu o pětinu

Srovnání ASA s blok. ADP rec. P2Y₁₂ *porovnání prim. ukazatele efektu - MACE*

ASA vs. klopidogrel

- CAPRIE (sek. prevence) – žádný rozdíl v účinnosti a bezpečnosti v celé skupině, v podskupině s ICHDK lepší klopidogrel

ASA vs. tikagrelor

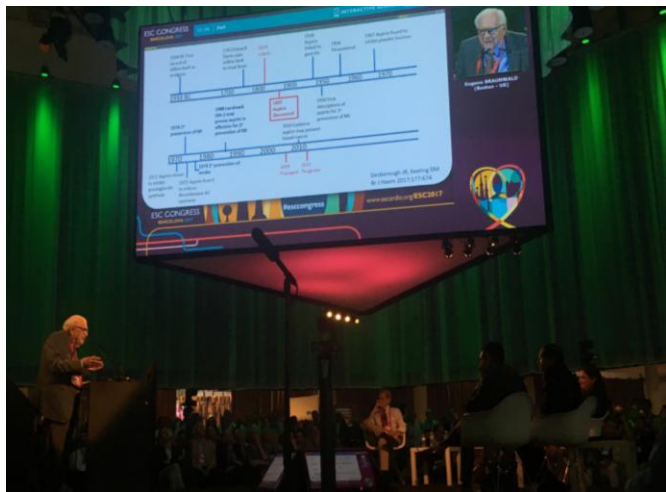
- SOCRATES (sek. prev. po iktu) – žádný rozdíl v účinnosti a bezpečnosti

ASA vs. prasugrel

- nejsou data

Má ASA místo v protidestičkové léčbě ještě v r. 2018?

Kongres ESC, Barcelona 2017, Grand debate – *ASPIRIN FOR LIFE?*



- Platí závěry ATC i v r. 2017?
- Je efekt ASA patrný i v dalších letech po IM/po iktu?
- Je efekt ASA doložitelný u žen?
- Je efekt ASA u seniorů?
- Je efekt ASA u T2DM?

Aspirin for life – PRO: **Deepak Bhatt** (Boston, MA, USA)

Aspirin for life – NO: **Marco Valgimigli** (Bern, Switzerland)

Aspirin for life - Chairperson: **Prof. Eugene Braunwald** (Boston, MA, USA)

Není možno provést kontrolovanou studii proti placebu

Nová klinická studie s ASA v sek. prevenci není etická, nicméně máme i čerstvá data

Swedish prescription register

N-600 tis., tříleté sledování, prim. a sek. prevence, září 2017

- analýza nemocných léčených nejméně 1 rok ASA (compliance $\geq 80\%$)
- 1,2 mil. pacient /roků, >60 tis. příhod
- přerušení/ukončení léčby ASA zvýší incidenci KV příhod o 37%
- vysazení ASA: NNH – 74 (vzestup příhod o jednu na každých 74 osob/rok)
- riziko stoupá brzo po vynechání ASA a přetrvává i v následujících letech

ORIGINAL RESEARCH ARTICLE

Low-Dose Aspirin Discontinuation and Risk of Cardiovascular Events A Swedish Nationwide, Population-Based Cohort Study

BACKGROUND: There are increasing concerns about risks associated with aspirin discontinuation in the absence of major surgery or bleeding. We investigated whether long-term low-dose aspirin discontinuation and treatment gaps increase the risk of cardiovascular events.

METHODS: We performed a cohort study of 601 527 users of low-dose aspirin for primary or secondary prevention in the Swedish prescription register between 2005 and 2009 who were >40 years of age, were free from previous cancer, and had $\geq 80\%$ adherence during the first observed year of treatment. Cardiovascular events were identified with the Swedish inpatient and cause-of-death registers. The first 3 months after a major bleeding or surgical procedure were excluded from the time at risk.

RESULTS: During a median of 3.0 years of follow-up, 62 690 cardiovascular events occurred. Patients who discontinued aspirin had a higher rate of cardiovascular events than those who continued (multivariable-adjusted hazard ratio, 1.37; 95% confidence interval, 1.34–1.41), corresponding to an additional cardiovascular event observed per year in 1 of every 74 patients who discontinue aspirin. The risk increased shortly after discontinuation and did not appear to diminish over time.

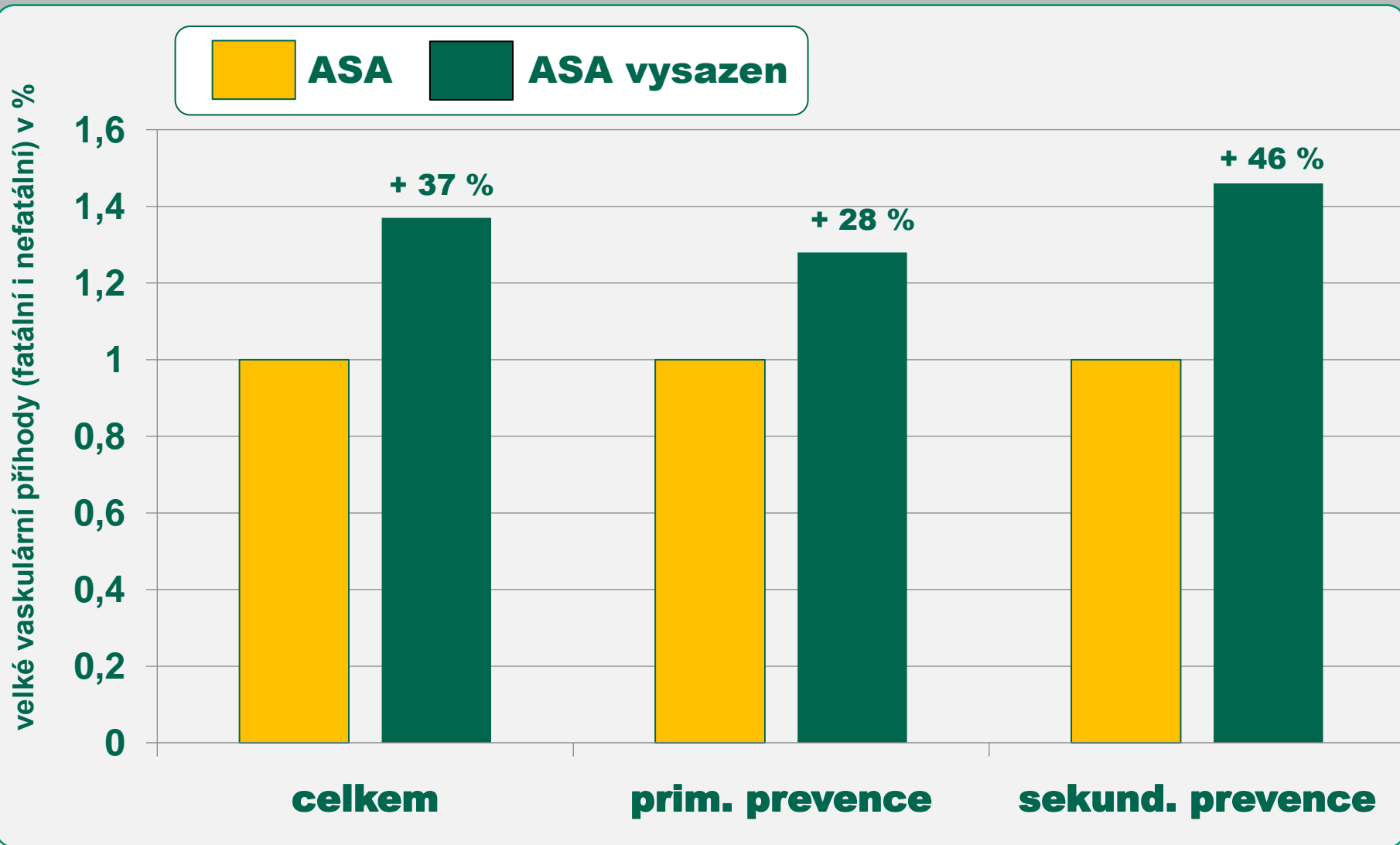
CONCLUSIONS: In long-term users, discontinuation of low-dose aspirin in the absence of major surgery or bleeding was associated with a >30% increased risk of cardiovascular events. Adherence to low-dose aspirin treatment in the absence of major surgery or bleeding is likely an important treatment goal.

Johan Sundström, MD, PhD
Jakob Hedberg, MD, PhD
Marcus Thuresson, PhD
Pernilla Aarskog, MSc
Kasper Munk Johannesen, MSc*
Jonas Oldgren, MD, PhD*

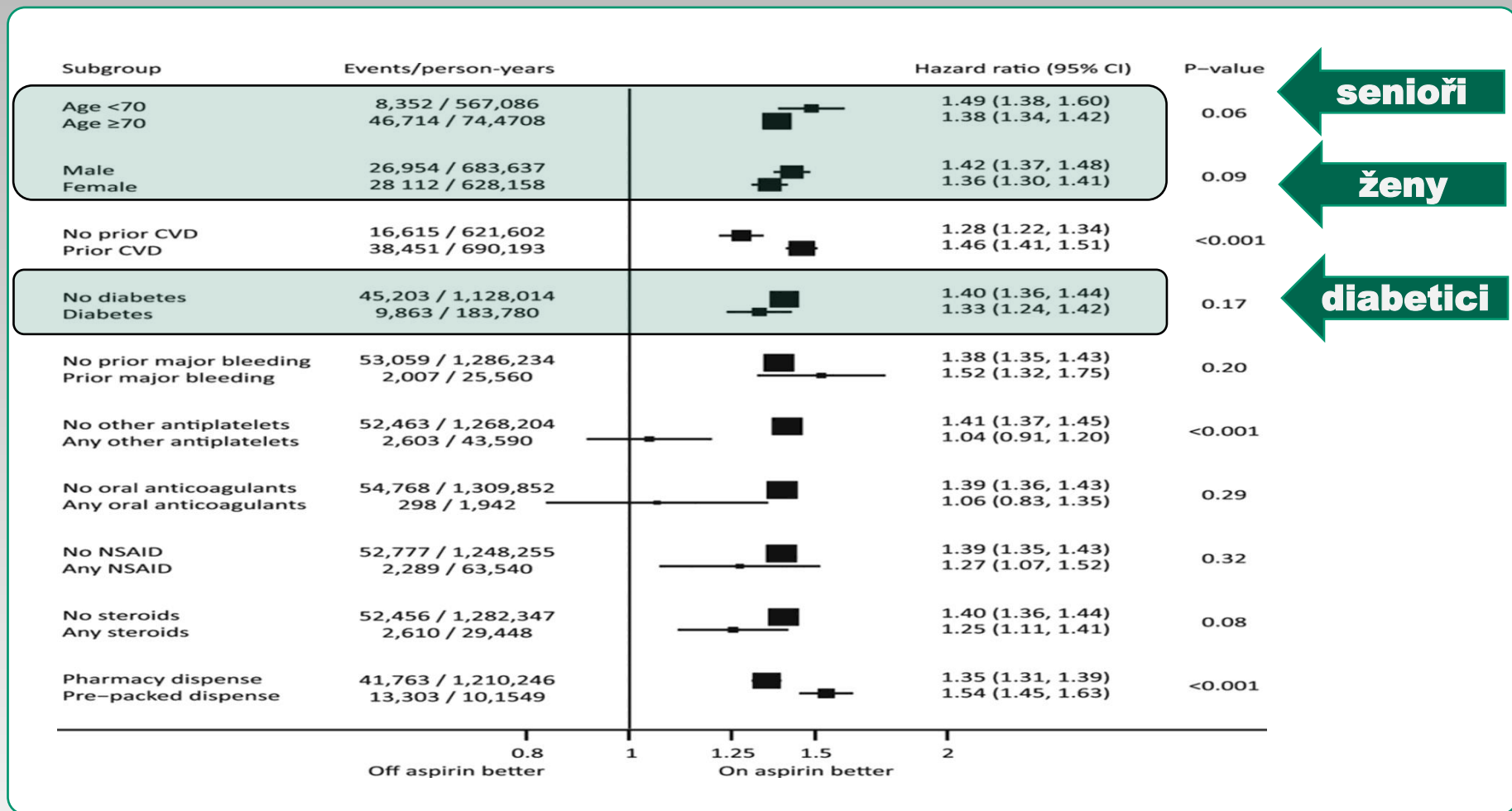
*K.M. Johannesen and Dr Oldgren contributed equally.

Correspondence to: Johan Sundström, MD, PhD, Akademiska sjukhuset box 40, S-751 85.

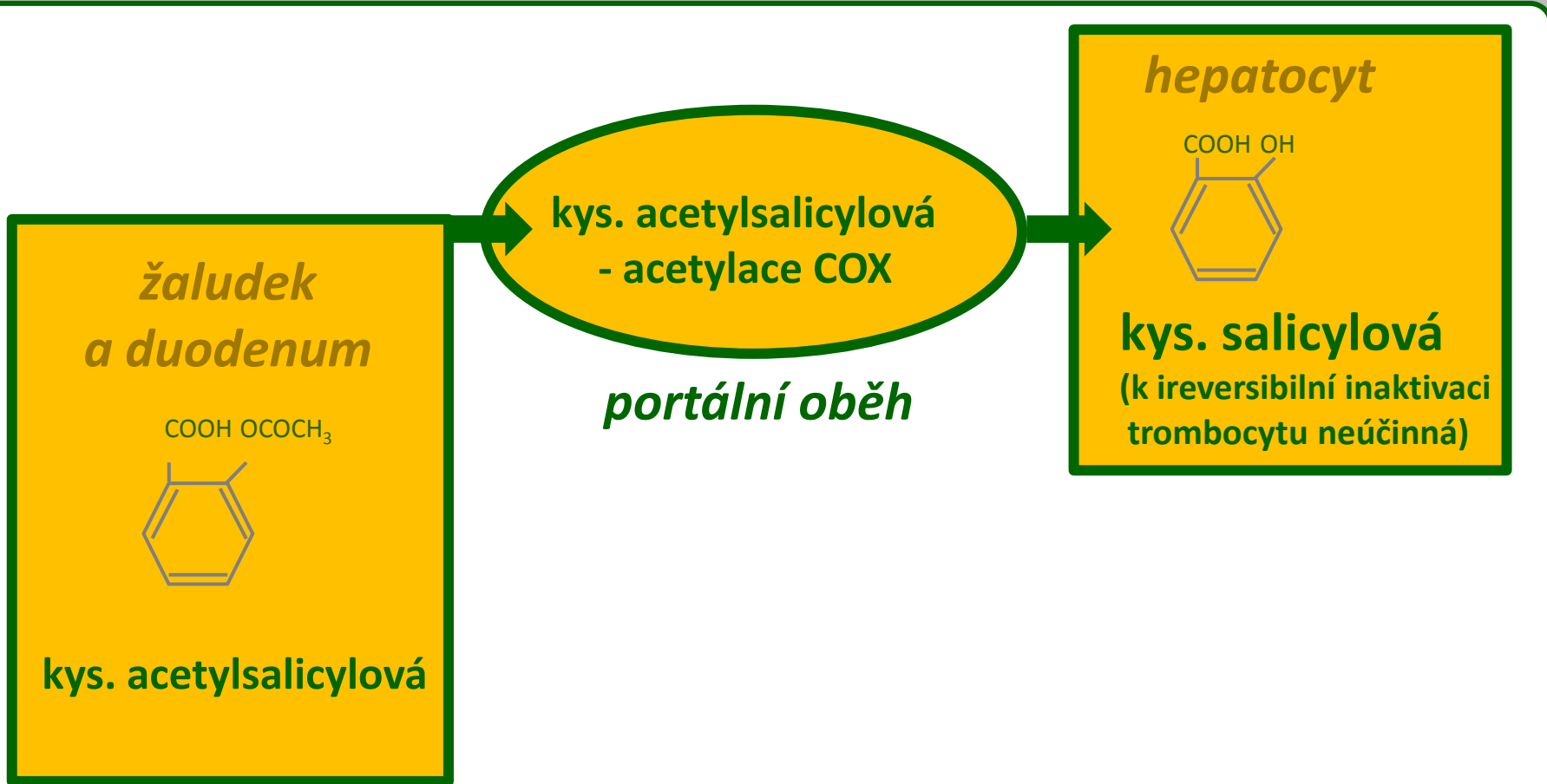
Srovnání výskytu závažných cévních příhod při léčbě ASA a po přerušení léčby (analýza Švédského národního registru)



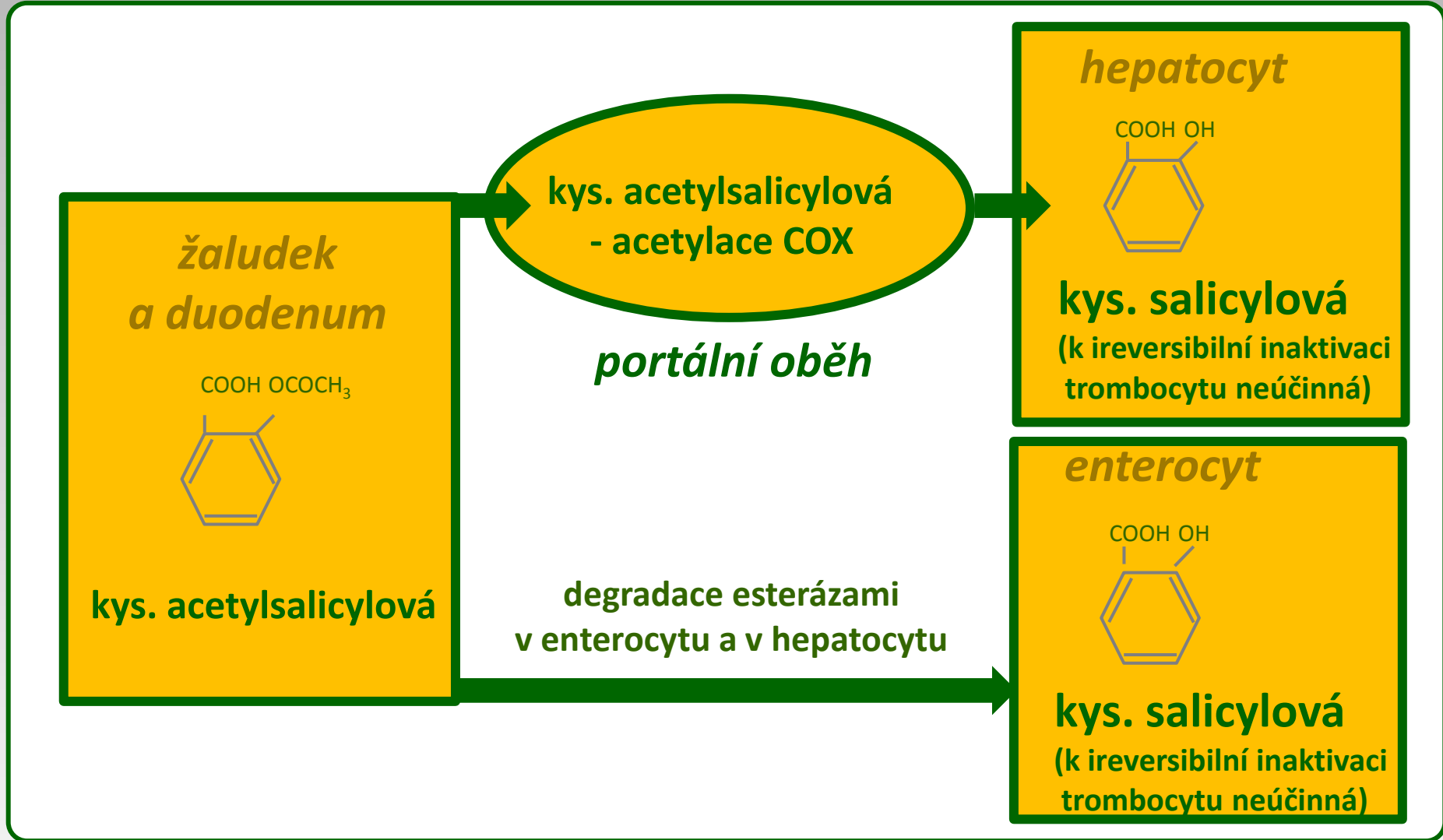
Riziko KV příhod přetrvává i v analýze podskupin (věk, pohlaví, prim. či sekund. prevence, diabetes...)



Vztah kys. acetylsalicylové a kys. salicylové (akt. metabolit)



Vztah kys. acetylsalicylové a kys. salicylové (akt. metabolit)



efekt kyseliny acetylsalicylové - acetylace enzymů

acetylace proteinů hemostázy

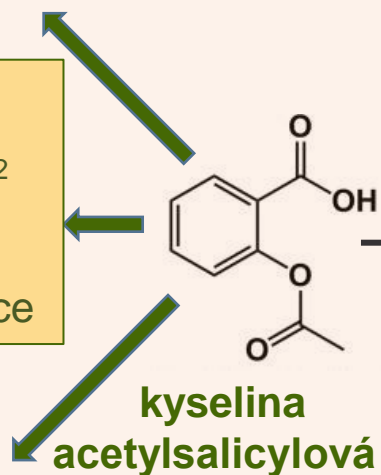
- koagul. faktorů (zejm. f. V a XIII) – inhib. koagulace
- fibrinogenu – potenciace trombolýzy
- P-selectinu – ↓ uvolnění tkáňového f.

acetylace enzymů

- COX-1 – ↓ syntézy TXA₂
- COX-2 – ↓ syntézy řady prostanoidů
- CDK – kontrola proliferace

acetylace proteinů plasmy

- hemoglobinu – posun disoc. křivky O₂
- albuminu – změna transportní kapacity pro nutrienty, hormony, xenobiotika,...



efekt kyseliny salicylové - působení na transkripci genů

inhibice enzymů zánětu

- IκB kinázy – regulace transkripce genů cestou transkr. faktoru NF-κB
- COX, zejm. COX-2 (reversibilní inhibice)

inhibice enzymů metabolismu

- AMP aktivované proteinové kinázy aj. – kontrola metabol.

salicylová kyselina

inhibice enzymů buněčné proliferace (i nádorové)

- CDK – kontrola dělení buněk
- IκB kinázy – regulace transkripce genu cestou NF-κB
- COX-2 (reversibilní inhibice)

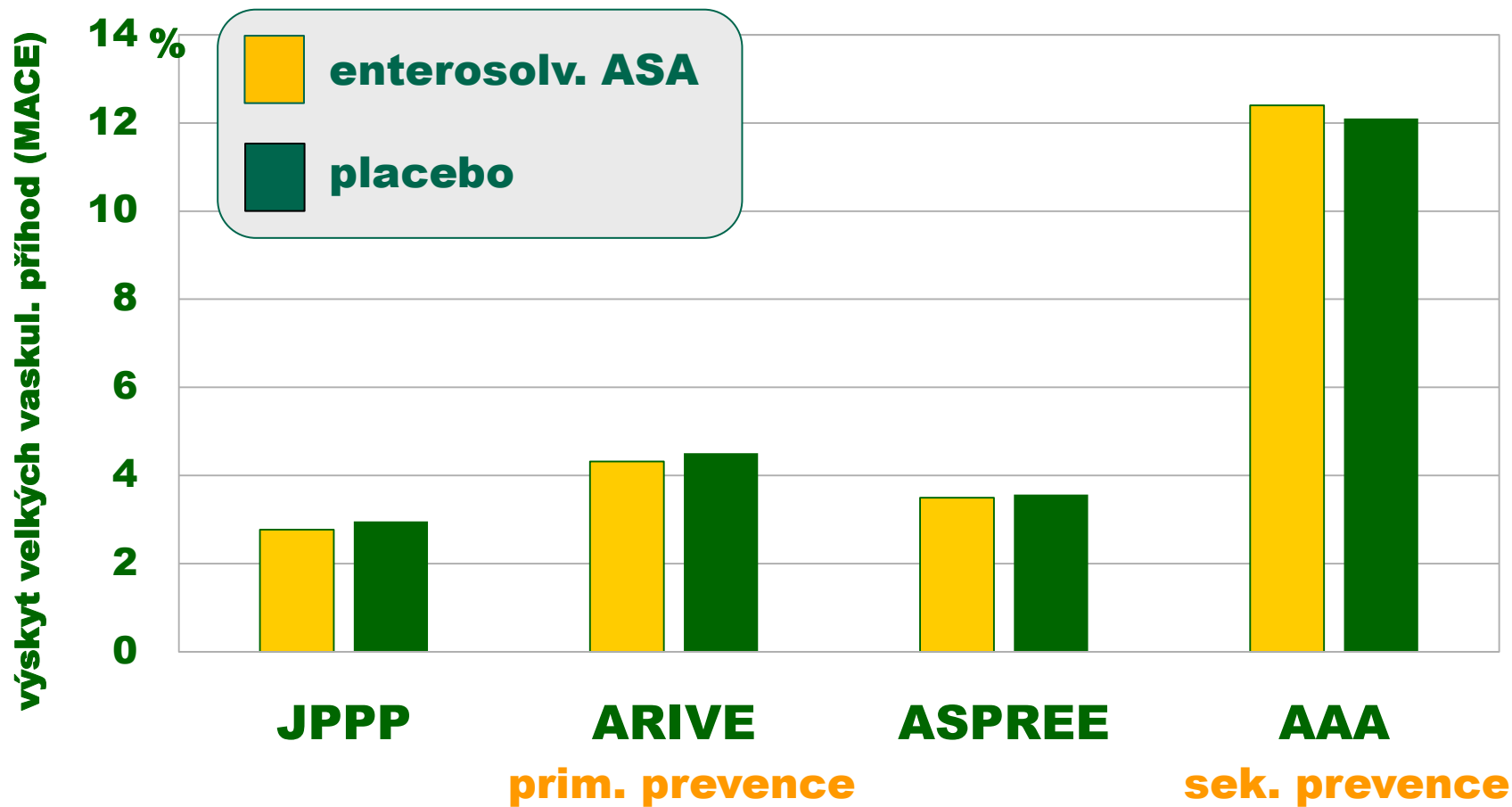


ASA – problém s dostupností

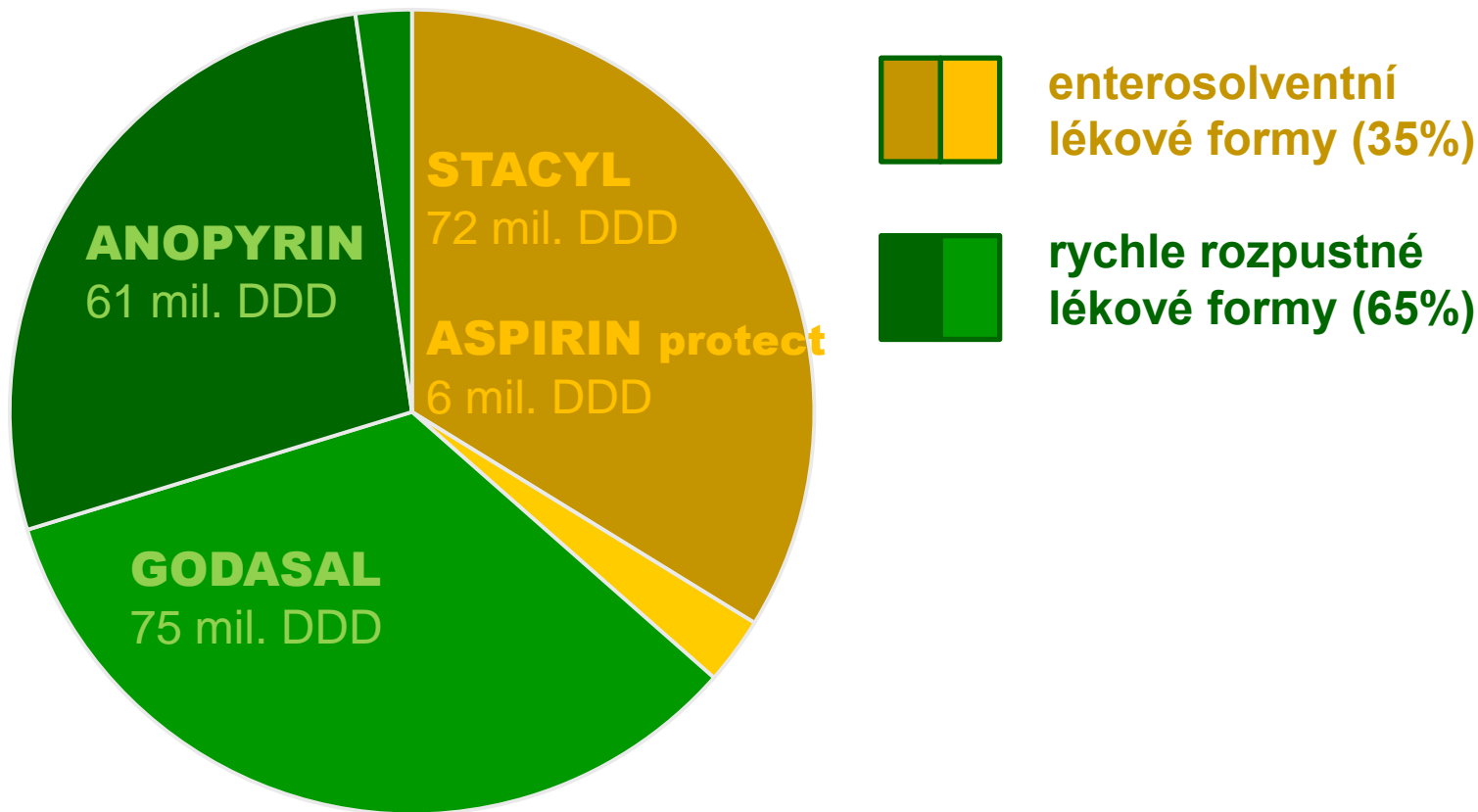
- ASA je slabá kyselina s pK 3,5 – absorpce ASA v nedisociované formě při $pH < 3,5$ - tj. v žaludku a proximálním duodenu
- při léčbě IPP či užití enterosolventních forem stoupá $pH > 3,5$ – klesá dostupnost ASA
- $\approx 30\%$ léčeno současně komedikací s IPP
- 35% léčeno „protektivními“ formami (ecASA)

Srovnání studií s „protektivní“ formou ASA (vs placebo) v prim. /sek. prevenci

JPPP – Japanese Primary Prevention Project, ARRIVE - Aspirin to Reduce Risk of Initial Vascular Events, ASPREE - Aspirin in Reducing Events in the Elderly, AAA - Aspirin for Asymptomatic Atherosclerosis

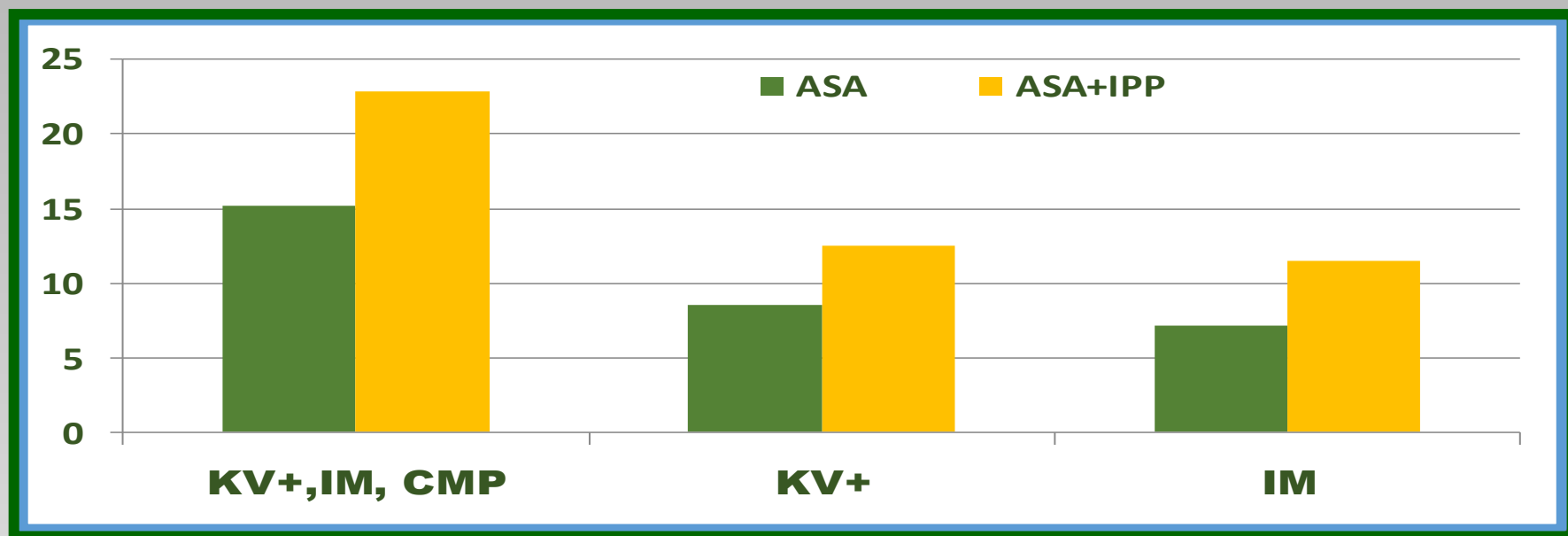


Spotřeba jednotlivých lékových forem ASA (v indikaci antiagregační v ČR v r. 2017)



Současné podání ASA s IPP po IM významně zvýšilo výskyt KV příhod

(Analýza Dánského národního registru)



výstup	ASA	ASA+IPP	HR (95% CI)	hodnota p
KV+, IM, iktus	15,2%	22,9%	1,46 (1,33-1,61)	<0,001
KV+	8,5%	12,5%	1,71 (1,51-1,92)	<0,001
IM	7,1%	11,5%	1,39 (1,2-1,62)	<0,001

...a co říkají doporučené postupy?

akut. ICHS - dlouhodobě

Available online at www.sciencedirect.com

ScienceDirect

journal homepage: www.elsevier.com/locate/crvasa

Cor Vasa

chron. ICHS - intervence



ELSEVIER

journal homepage: www.elsevier.com/locate/crvasa

Doporučení pro... | Guidelines

Aktualizace doporučení ESC z roku 2017

zaměřená na duální protidesivní léčbu u nemocných s ischemickou chorobou srdeční vytvořená ve spolupráci s EAHA

Souhrn dokumentu připravený Českou kardiologickou společností

(2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in patients presenting with ST-segment elevation. Prepared by the European Society of Cardiology in collaboration with EACTS. Summary of the document prepared by the Czech Society of Cardiology)

Zuzana Motovská^a, Ivo Varvařovský^b

^a Interní kardiologická klinika, 3. lékařská fakulta Univerzity Karlovy, Praha, Česká republika

^b Kardiologické centrum Agel, Pardubice, Česká republika

^c Kardiocentrum, Nemocnice na Homolce, Praha, Česká republika

Délka duální protidesivní léčby a související volba stentu u pacientů se stabilní ischemickou chorobou srdeční podstupujících perkutánní koronární intervenci

Doporučení	Třída ^a	Úroveň ^b
U pacientů se stabilní ICHS podstupujících implantaci koronárního stentu se obecně doporučuje DAPT spočívající v přidání clopidogrelu ke kyselině acetylsalicylové ^c na dobu šesti měsíců, a to nezávisle na typu stentu.	I	A

chron. ICHS - dlouhodobě

Cor et Vasa



ELSEVIER

journal homepage: www.elsevier.com/locate/crvasa

Doporučení pro... | Guidelines

Souhrn Doporučených postupů ESC pro diagnostiku a léčbu stabilní ischemické choroby srdeční – 2013.

Připraven Českou kardiologickou společností

(Summary of the 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease. Prepared by the Czech Society of Cardiology)

Michael Želízko^a, František Toušek^b, Hana Skalická^c



ČESKÁ KARDIOLOGICKÁ SPOLEČNOST
THE CZECH SOCIETY OF CARDIOLOGY

Prevence nežádoucích příhod		
Nízké dávky kyseliny acetylsalicylové jsou doporučeny u všech nemocných se sICHS.	I	A
Clopidogrel je podáván místo kyseliny acetylsalicylové v případě její intolerance.	I	B
Statiny jsou doporučeny u všech nemocných se sICHS.	I	A
V přítomnosti dalších onemocnění (např. srdeční selhání, hypertenze nebo diabetes) je doporučeno podávání inhibitorů ACE (nebo blokátorů receptorů AT ₁ pro angiotensin II).	I	A

akut. ICHS - intervence



ELSEVIER

journal homepage: www.elsevier.com/locate/crvasa

Doporučení pro... | Guidelines

Doporučené postupy ESC pro léčbu akutního infarktu myokardu

ST, 2017: souhrn doporučených postupů ESC pro léčbu akutního infarktu myokardu s ST-segmentem zvednutým připravený Českou kardiologickou společností

(2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. Prepared by the European Society of Cardiology in collaboration with the International Society for Heart and Lung Transplantation)

Petr Kala^a, Martin Mateš^b

^a Interní kardiologická klinika, Lékařská fakulta Univerzity Karlovy, Praha, Česká republika

^b Kardiologické oddělení, Nemocnice na Homolce, Praha, Česká republika

^c Klinika kardiologie, Institut klinické a experimentální medicíny, Praha, Česká republika

^d Kardiologické oddělení, Lékařská fakulta Univerzity Karlovy, Praha, Česká republika

Periprocedurální a poprocedurální antitrombotická léčba^a u pacientů s indikací k primární perkutánní koronární intervenci

Doporučení	Třída ^a	Úroveň ^b
Protidesivní léčba		
Podání vysoké účinného inhibitoru P2Y ₁₂ (prasugrel nebo ticagrelor), příp. clopidogrelu, pokud nejsou výše uvedené léky k dispozici nebo jsou kontraindikovány, je doporučeno před PCI (nebo nejpozději během PCI) a dále po dobu 12 měsíců v případě, že nejsou kontraindikace, např. velmi vysoké riziko krvácení.	I	A
Co nejčasnější podání kyseliny acetylsalicylové (p.o. nebo i.v., pokud nejsou schopni polykat) je doporučeno u všech pacientů, u kterých není přítomna kontraindikace.	I	B
Inhibitory destiček GP IIb/IIIa by měly být podány u pacientů s vysokým rizikem krvácení.	IIb	B

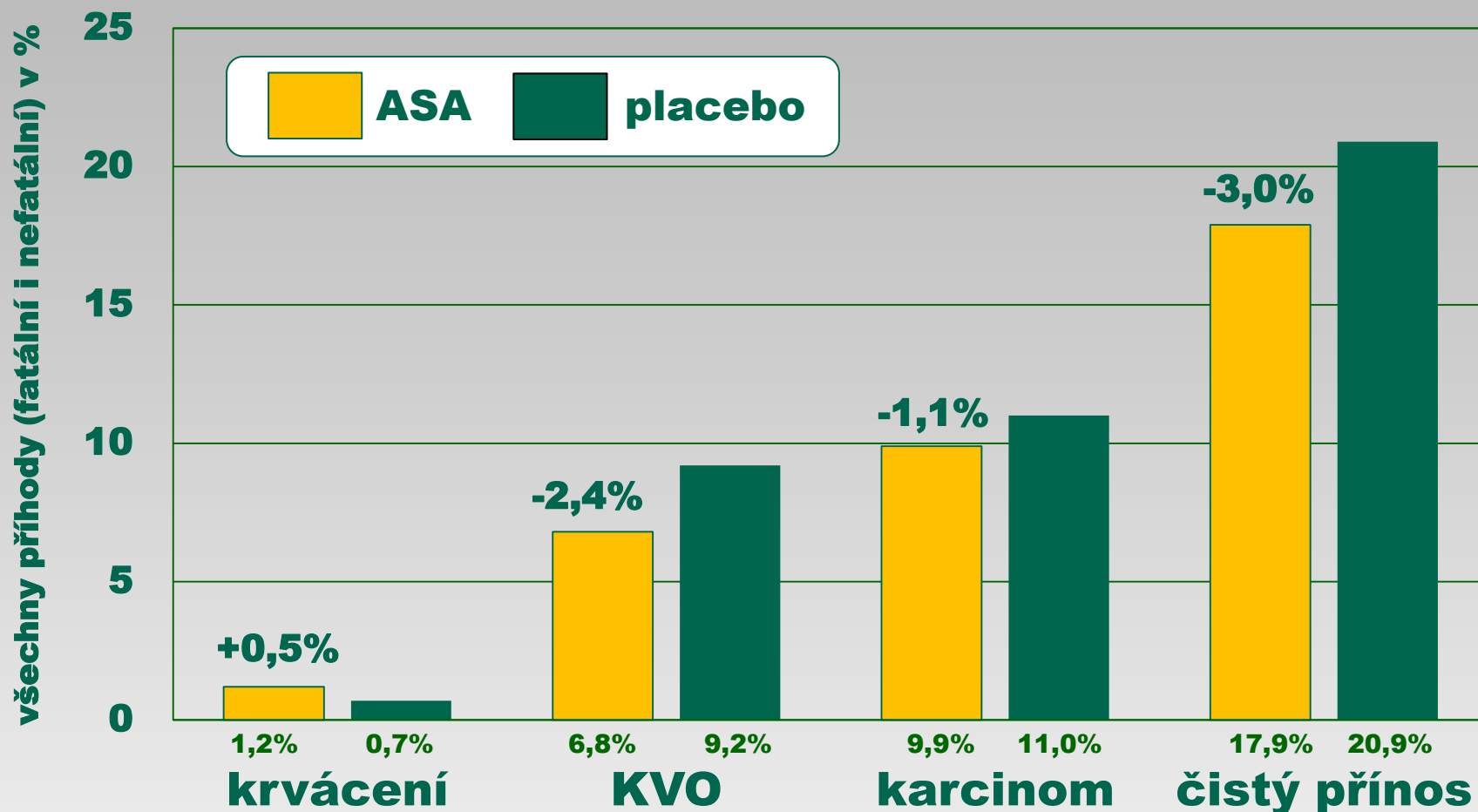
Tabulka 6 – Dávky protidesivních léků a antikoagulancií jako přídatné léky u pacientů s indikací k primární perkutánní koronární intervenci nebo bez reperuze

Dávky protidesivních léků a parentálních antikoagulancií jako přídatné léky u primární PCI	
Protidesivní léčba	
Kyselina acetylsalicylová	Nasyovací dávka 150–300 mg p.o. nebo 75–125 mg i.v., pokud nelze podávat p.o.; následně udržovací dávka 75–100 mg denně
Clopidogrel	Nasyovací dávka 600 mg p.o., následně udržovací dávka 75 mg/den
Prasugrel	Nasyovací dávka 60 mg p.o., následně udržovací dávka 10 mg/den U pacientů s tělesnou hmotností ≤ 60 kg se doporučuje udržovací dávka 5 mg/den Prasugrel je u pacientů po prodělané cévní mozkové příhodě kontraindikován. U pacientů ve věku > 75 let se prasugrel nedoporučuje.

... a ještě jeden benefit ASA – protinádorové působení

- ASA je jediným léčivem doporučeným ke dlouhodobé nádorové profylaxi (zejm. karcinomu tračníku) v rámci onkolog. doporučených postupů
- podávání ASA není určeno k samostatné „chemoprevenci“, ale jako významný bonus při protidestičkové léčbě z důvodu profylaxe aterotrombotických příhod

Výskyt významného krvácení, vaskulárních příhod, různých typů karcinomu a celkový klinický přínos



ASA – závěr



- **ASA snižuje výskyt aterotrombot. příhod o 20-30% (zejm. v sek. prevenci), efekt je srovnatelný s klopidogrelem**
- **analýza registru doložila přetrvávání efektu ASA v prim. i sekundární prevenci i v současné době, efekt též u podávání dlouhodobého, u žen, seniorů či diabetiků**
- **efekt ASA v enterosolv. tabletách či v kombinaci s IPP není doložen**
- **benefitem je nádorová chemoprolaxe**

Účes dělá člověka,...

...lék dělají reálná data



Děkuji za pozornost