

Jak léčit chronické formy ICHS?

Zapomeňte už konečně na monoterapii ASA!

Petr Widimský

Kardiocentrum FNKV a 3. LF UK Praha

Prezentace vznikla za podpory společnosti Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.

NPS-CZ-01157

Otázka č. 1: Jak léčíte ve své praxi pacienty s chronickými či subakutními (za >3 měsíce po AKS) formami ICHS?

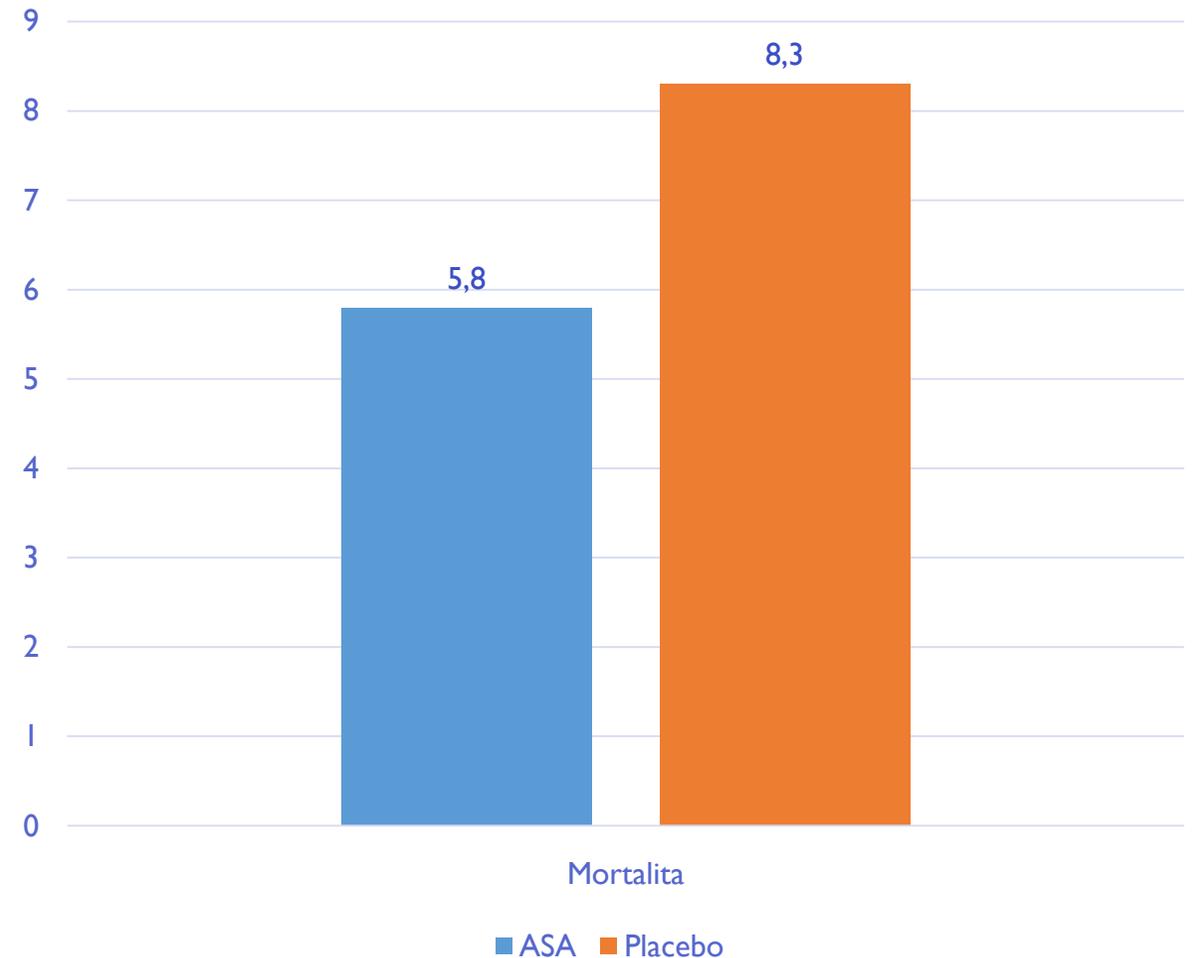
- A) Po AKS 12 měsíců DAPT, pak monoterapie ASA trvale**
- B) Po AKS 2 roky DAPT, pak monoterapie ASA trvale**
- C) Po AKS 1-6 měsíců DAPT, pak monoterapie ASA trvale**
- D) Po skončení DAPT monoterapie clopidogrelem (nebo ticagrelorem) trvale**
- E) Po skončení DAPT kombinace ASA + rivaroxaban (2x 2.5 mg) trvale**

Monoterapie ASA

Aspirin in coronary heart disease. The Coronary Drug Project Research Group

J Chronic Dis 1976 Oct;29(10):625-42.

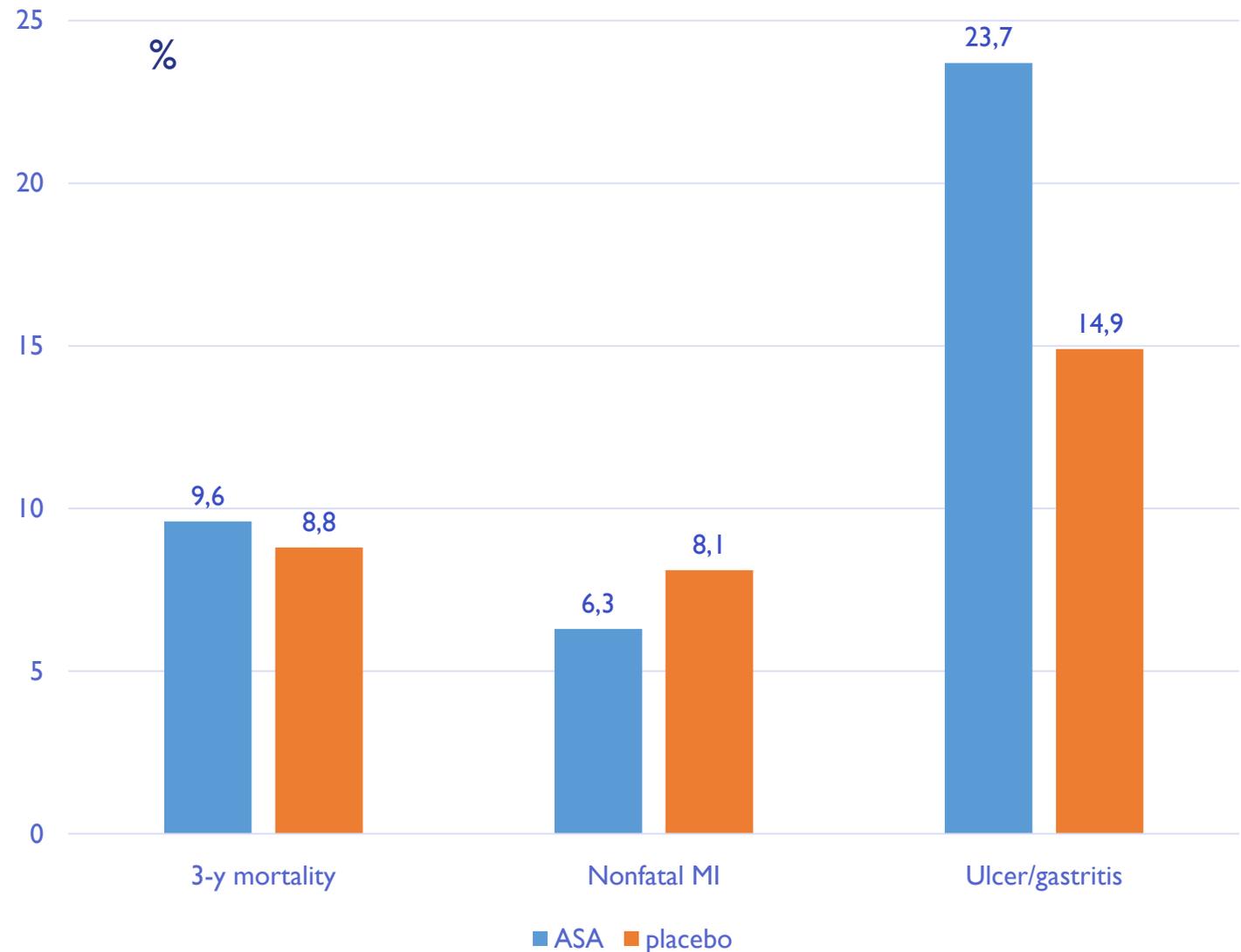
- 1529 mužů po infarktu
- ASA 324 mg vs. placebo
- Follow-up 10-28 měs.
- ASA: 30% pokles mortality



Aspirin Myocardial Infarction Study (AMIS).

JAMA 1980 Feb 15;243(7):661-9

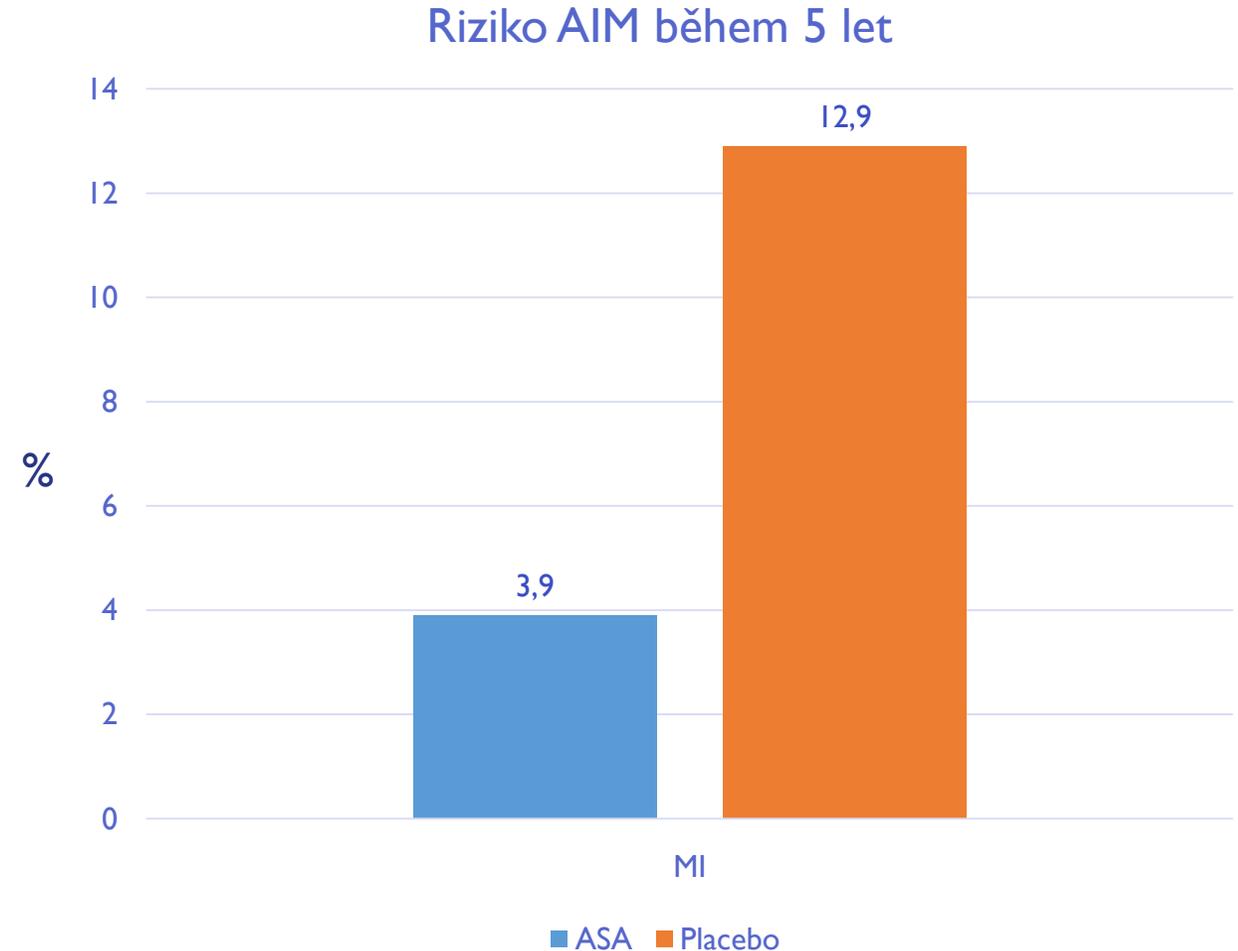
- 4524 pac. s chronickou stabilní ICHS
- randomizace kdykoli po proělaném IM
- ASA 1 g / d vs. placebo
- Závěr: ASA není vhodná pro rutinní léčbu po IM.



Low-dose aspirin therapy for chronic stable angina. A randomized, placebo-controlled clinical trial.

Ann Intern Med 1991 May 15;114(10):835-9

- **Physicians' Health Study: ASA (162,5 mg /d) vs. placebo u 22071 lékařů-mužů.**
- **Substudie u stabilní AP: 333 pac. s AP sledováno 5 let**



Konec debat: Průkaz účinnosti ASA v sekundární prevenci při zahájení léčby v akutní fázi.

- **ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival).** *Lancet* 1988 Aug 13;2(8607):349-60.
- **Protective effects of aspirin against acute myocardial infarction and death in men with unstable angina. Results of a Veterans Administration Cooperative Study.** *N Engl J Med* 1983 Aug 18;309(7):396-403.
- **Klíčové pro benefit z léčby ASA je zahájení léčby v akutní fázi – největší benefit je v prvních dnech a týdnech po IM.**
- **Benefit z dlouhodobého podávání ASA po více než 3 letech od IM není tak spolehlivě prokázán.**

Mezi lety 1980 - 1990 se ASA dostala do guidelines jako základ sekundární prevence po infarktu myokardu a dalších příhodách.

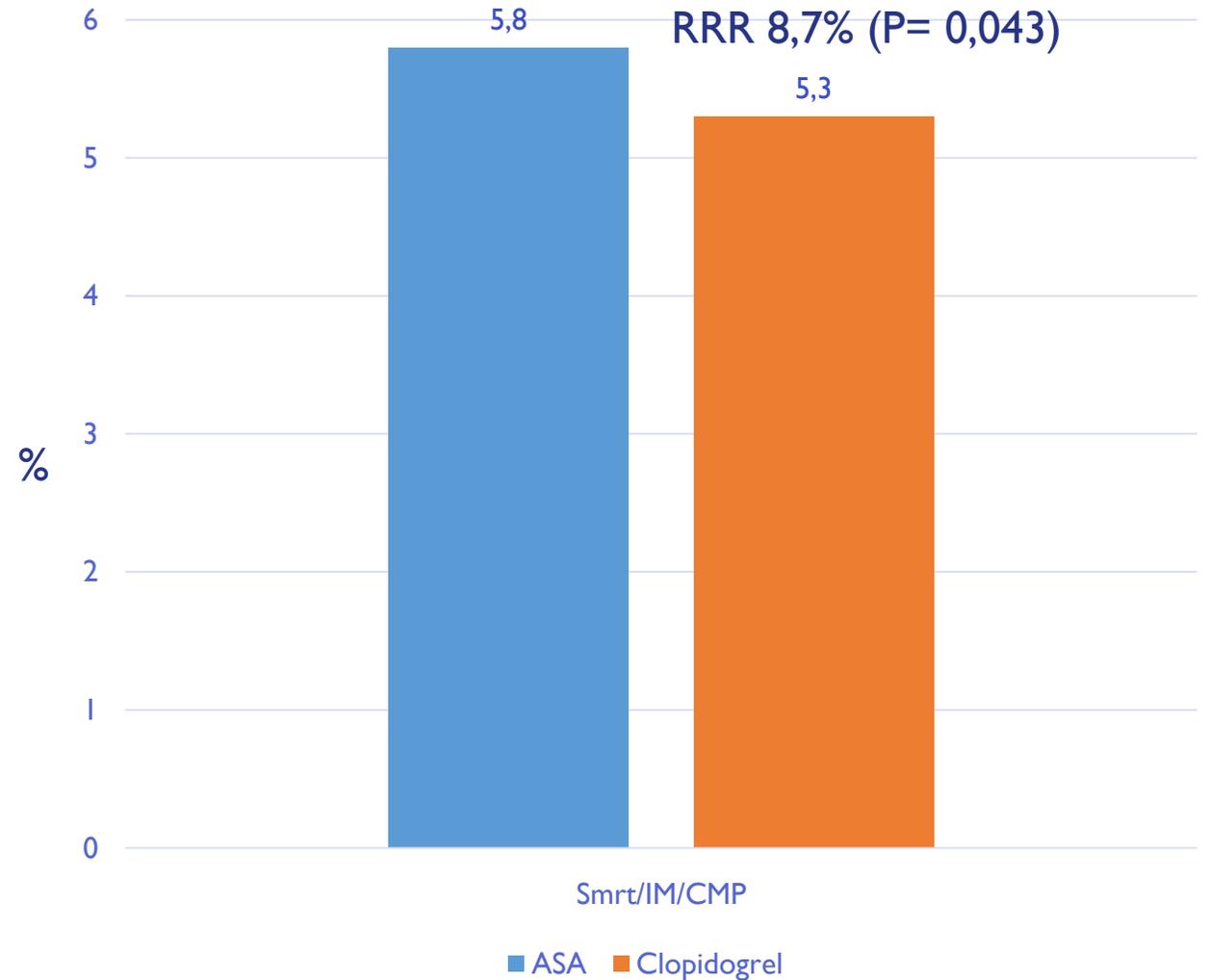
Vystačíme si v roce 2025 s léčbou, v jejíž prospěch mluví důkazy >35 let staré??

Monoterapie clopidogrelem

ASA vs. clopidogrel (CAPRIE trial).

Lancet 1996

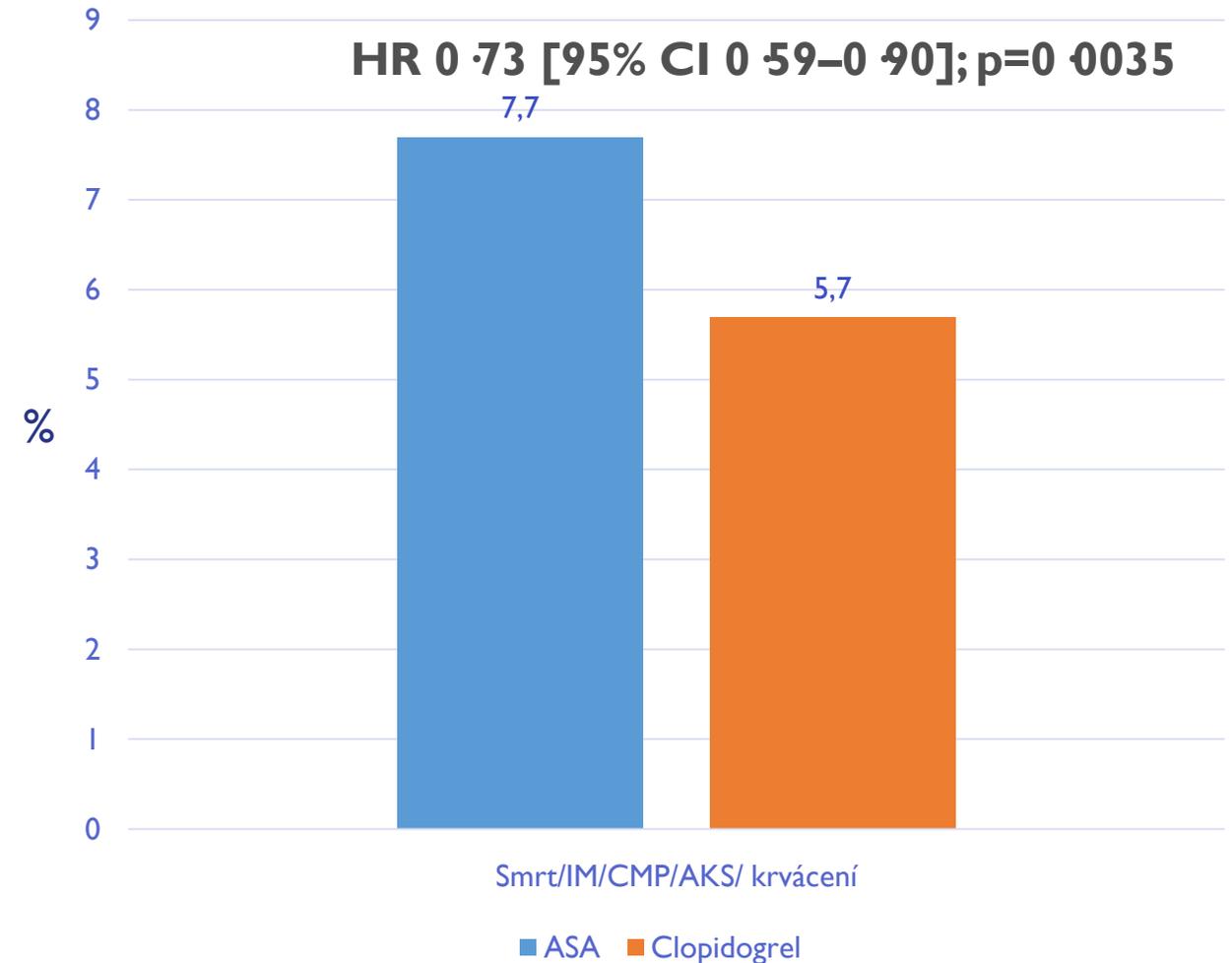
- 19 185 pac. s klinickou atero (stp., iCMP, stp. IM, symptomatická ICHDK).
- Follow-up 1 - 3 roky.
- Clopidogrel (75 mg) vs ASA (325 mg)
- End-point: iCMP/ IM / vaskulární smrt – o 9% méně po clopidogrelu
- O 25% méně GI krvácení po clopidogrelu (rozdíl však n.s.)



Aspirin versus clopidogrel for chronic maintenance monotherapy after PCI (HOST-EXAM trial).

The Lancet, 2021, 387: 2487-2496

- 5530 PCI-pac. po ukončení DAPT bez klinických příhod během DAPT
- clopidogrel 75 mg vs. ASA 100 mg po následující 2 roky
- Prim. endpoint: smrt / IM / CMP/ hospitalizace pro AKS / krvácení BARC ≥ 3



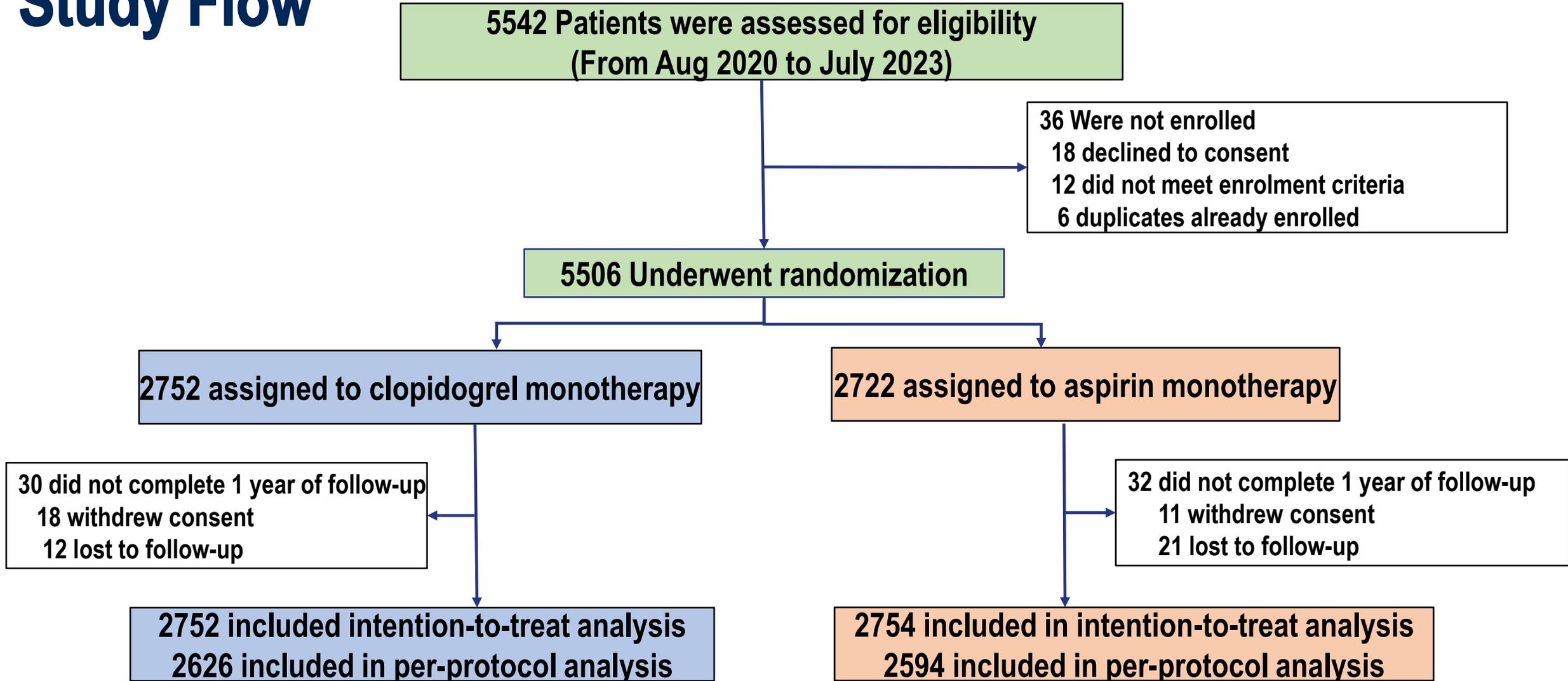
THE LANCET

Efficacy and safety of clopidogrel versus aspirin monotherapy in patients at high risk of subsequent cardiovascular event after percutaneous coronary intervention (SMART-CHOICE 3): a randomised, open-label, multicentre trial

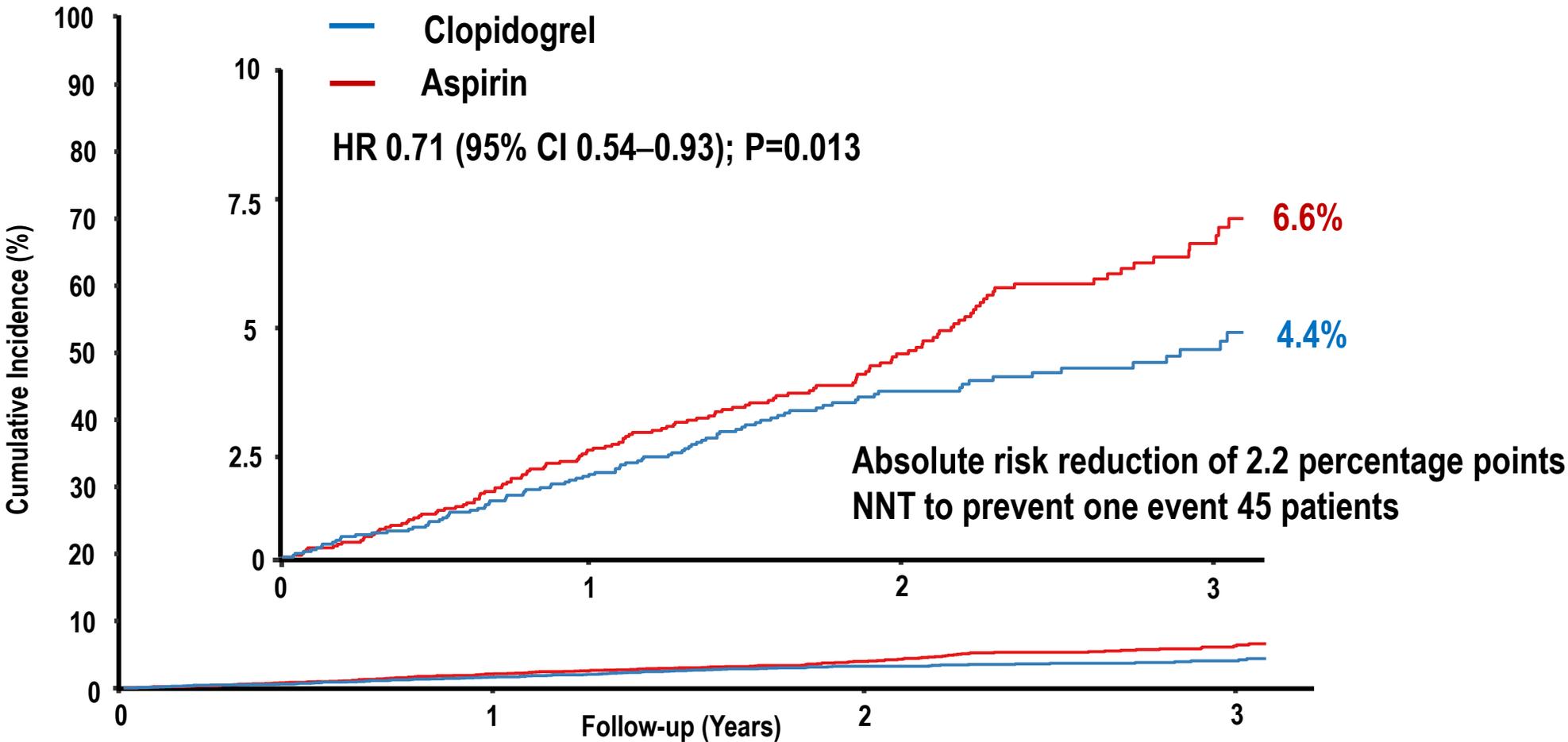
Ki Hong Choi, Yong Hwan Park*, Jong-Young Lee, Jin-Ok Jeong, Chan Joon Kim, Kyeong Ho Kim, Han Cheol Lee, Kiyuk Chang, Mahn-Won Park, Jang-Whan Bae, Joon-Hyung Doh, Byung Ryul Cho, Hee-Yeol Kim, Weon Kim, Ung Kim, Seung-Woon Rha, Young Joon Hong, Hyun-Jong Lee, Sung Gyun Ahn, Doo-Il Kim, Jang Hyun Cho, Sung Ho Her, Doo Soo Jeon, Sung Hwan Han, Jin-Bae Lee, Cheol Whan Lee, Danbee Kang, Joo Myung Lee, Taek Kyu Park, Jeong Hoon Yang, Soo-Youn Lee, Seung-Hyuk Choi, Hyeon-Cheol Gwon, Young Bin Song†, Joo-Yong Hahn†, for the SMART-CHOICE 3 investigators‡*

ACC 2025 Late Breaking Clinical Trials

Study Flow



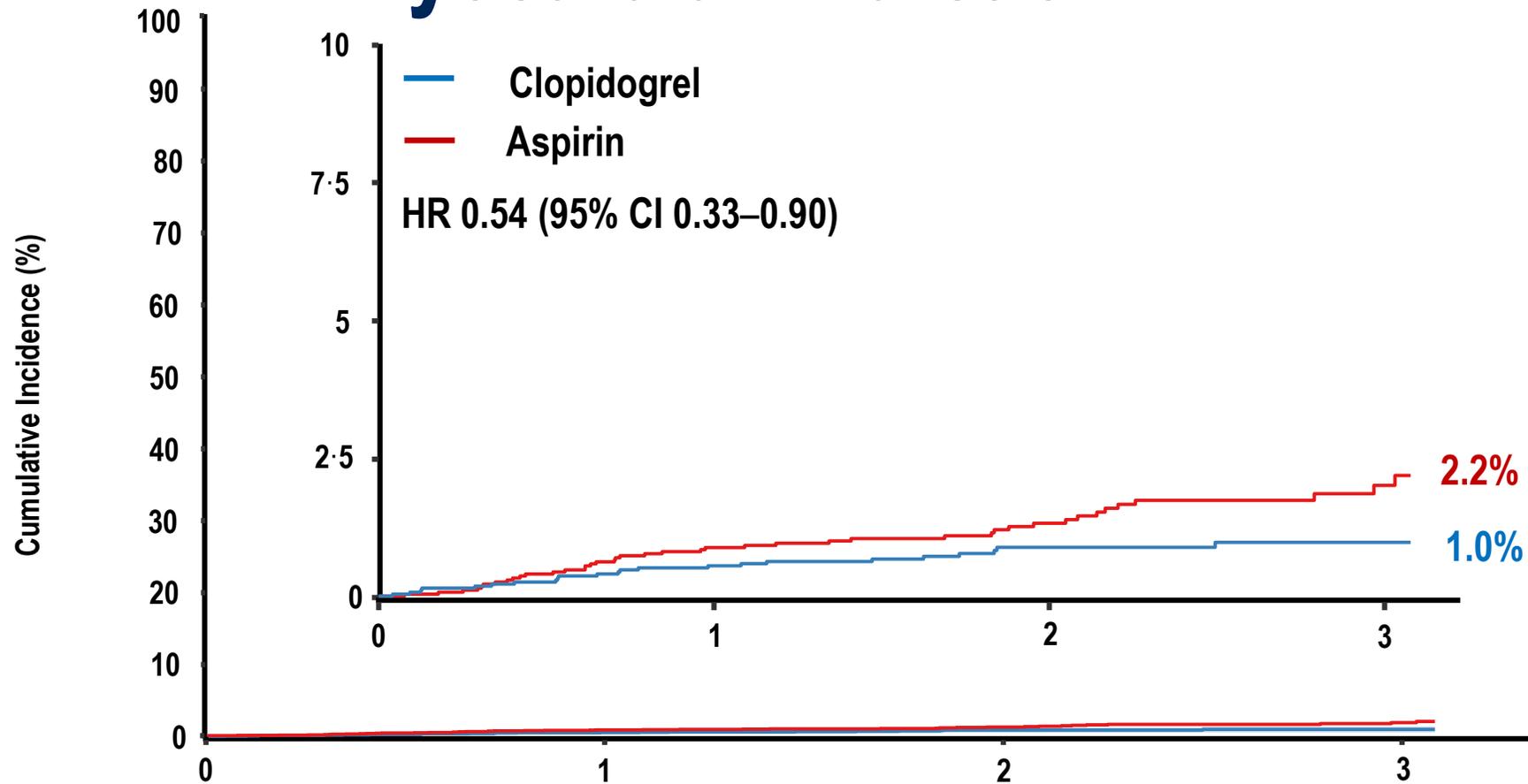
Primary Endpoint: MACCE



Number at Risk
(number censored)

	0	1	2	3
Aspirin	2754	2642	1573	597
Clopidogrel	2752	2662	1583	602

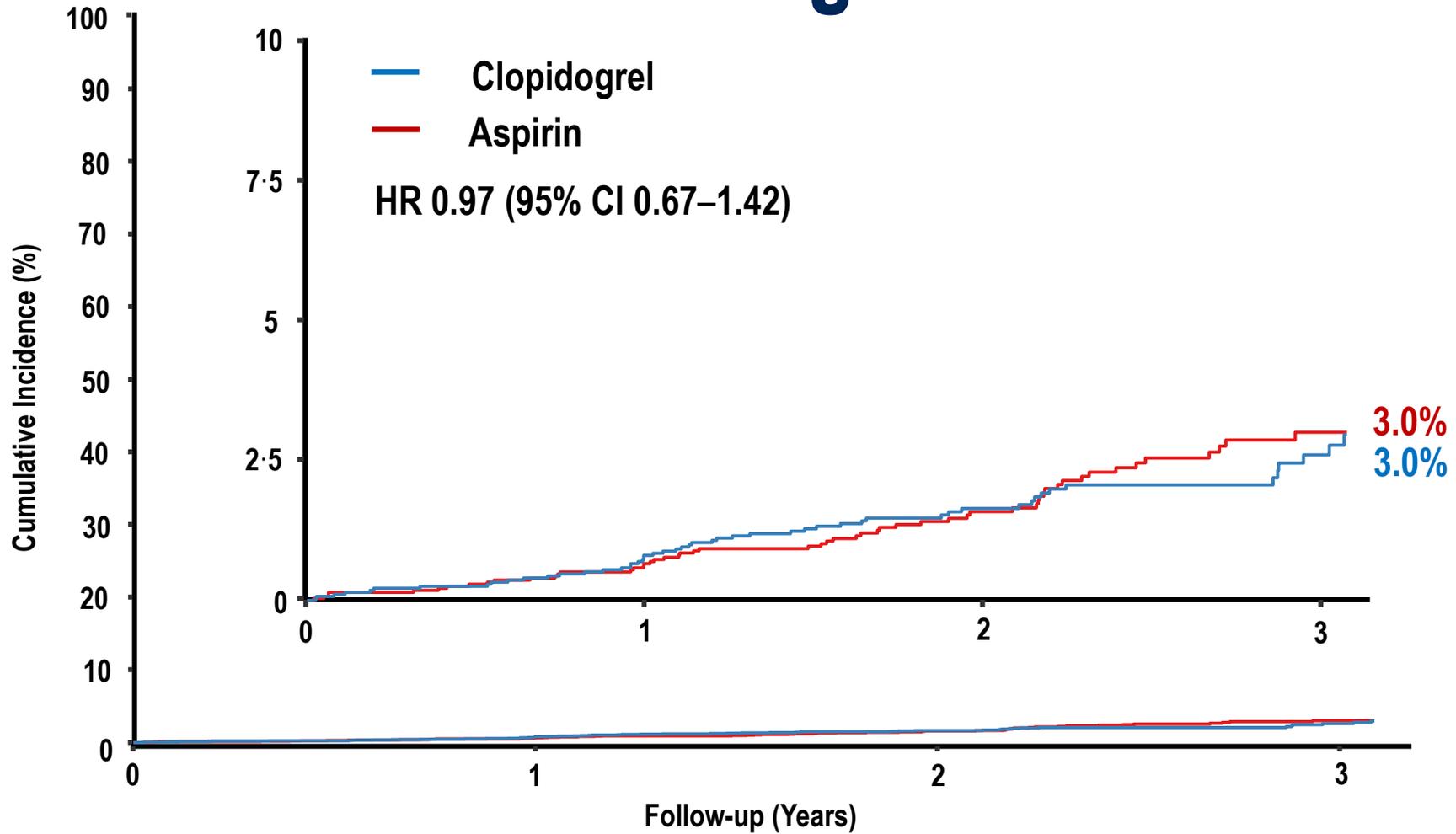
Myocardial Infarction



Number at Risk
(number censored)

	0	1	2	3
Aspirin	2754	2656	1585	601
Clopidogrel	2752	2668	1593	607

Bleeding



Number at Risk
(number censored)

Aspirin	2754	2660	1580	597
Clopidogrel	2752	2660	1577	599

Secondary End Points

	Clonidogrel group (n=2752)	Aspirin group (n=2754)	Hazard ratio (95% CI)
Death from any cause	50 (2.4% [1.6–3.1])	70 (4.0% [2.9–5.0])	0.71 (0.49–1.02)
Death from cardiovascular cause	33 (1.4% [0.9–2.0])	42 (2.1% [1.4–2.8])	0.79 (0.50–1.24)
Death from non-cardiovascular cause	17 (1.0% [0.4–1.5])	28 (1.9% [1.1–2.6])	0.60 (0.33–1.10)
Stroke	23 (1.3% [0.7–2.0])	29 (1.3% [0.8–1.7])	0.79 (0.46–1.36)
Stent thrombosis	1 (0% [0.0–0.0])	5 (0.2% [0.0–0.4])	0.20 (0.02–1.68)
Death from any cause or MI	71 (3.2% [2.4–4.1])	109 (5.9% [4.7–7.1])	0.65 (0.48–0.87)
Death from cardiovascular cause or MI	54 (2.3% [1.6–3.0])	81 (4.1% [3.1–5.1])	0.66 (0.47–0.94)
Death from cardiovascular cause, MI, or stroke	76 (3.6% [2.7–4.5])	103 (4.9% [3.9–6.0])	0.73 (0.54–0.98)
Major bleeding (BARC type 3 or 5)	26 (1.6% [0.9–2.3])	26 (1.3% [0.8–1.8])	1.00 (0.58–1.73)
Upper gastrointestinal clinical event	58 (2.8% [2.0–3.6])	90 (4.9% [3.7–6.0])	0.65 (0.47–0.90)
Gastrointestinal ulcer or bleeding	24 (1.3% [0.7–1.8])	32 (1.6% [1.0–2.1])	0.76 (0.45–1.29)
Gastrointestinal ulcer	8 (0.6% [0.0–1.1])	15 (0.7% [0.0–1.1])	0.54 (0.23–1.28)
Gastrointestinal bleeding	21 (1.1% [0.6–1.6])	24 (1.4% [0.8–2.0])	0.85 (0.46–1.55)
Net adverse clinical event	111 (5.4% [4.2–6.5])	142 (7.3% [6.0–8.6])	0.78 (0.61–0.99)

Median follow-up period: 2.3 years (IQR 1.6–3.0)

Monoterapie ticagrelorem

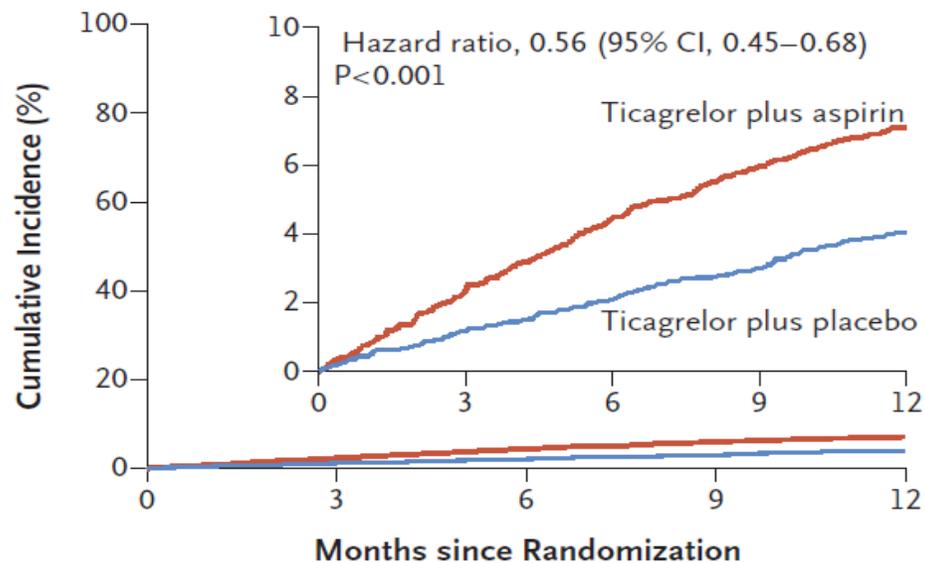
Studie na monoterapii ticagrelorem (versus DAPT)

Studie	Diagnoza	n=	Smrt/IM/CMP	Krvácení
TICO	3 měsíce po AKS/PCI	3056	n.s. (↓ o 33%)	↓ o 40%
T-PASS	<1 měsíc po AKS/PCI	2850	n.s. (↓ o 16%)	↓ o 65%
ULTIMATE DAPT	1 měsíc po AKS/PCI	3505	Nebyl rozdíl	↓ o 55%
TWILIGHT	Riziková pac. >3. měs. po AKS/PCI	7119	Nebyl rozdíl	↓ o 44%
GLOBAL LEADERS	1 měsíc po PCI (AKS i chron.ICHS) (ve 2. roce však monoterapie v obou skupinách: tica vs.ASA!)	15968	n.s. (↓ o 13%)	Nebyl rozdíl

Ticagrelor with or without Aspirin in High-Risk Patients after PCI

R. Mehran, U. Baber, S.K. Sharma, D.J. Cohen, D. Angiolillo, C. Briguori, J.Y. Cha, T. Collier, G. Dangas, D. Dudek, W. Dzavik, J. Escaned, R. Gil, P. Gurbel, C.W. Hamm, T. Henry, K. Huber, A. Kastrati, U. Kaul, P. Kowalewski, M. Krucif

TWILIGHT trial



No. at Risk

Ticagrelor plus aspirin	3564	3454	3357	3277	3213
Ticagrelor plus placebo	3555	3474	3424	3366	3321

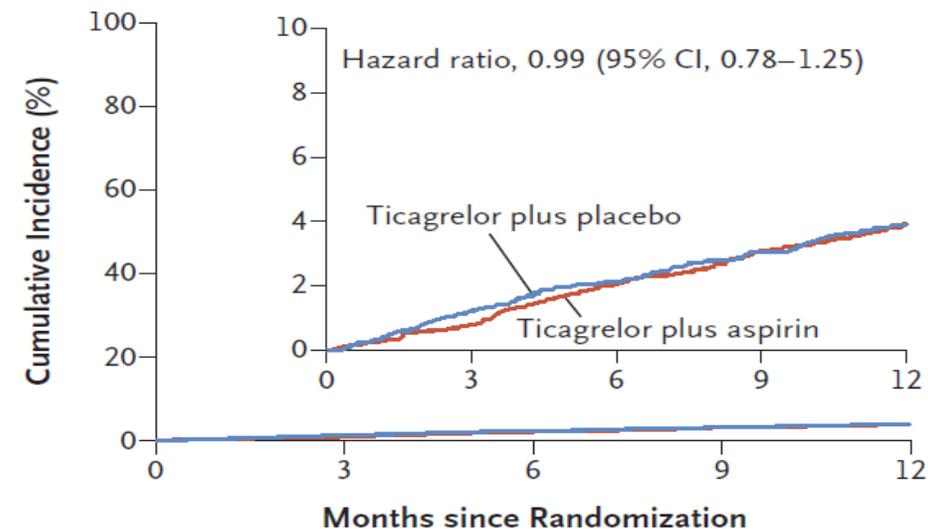
Figure 2. Kaplan–Meier Estimates of the Incidence of BARC Type 2, 3, or 5 Bleeding 1 Year after Randomization (Intention-to-Treat Population).

7119 PCI patients at high bleeding or ischemic risk randomized 3 months after PCI:

(A)ticagrelor alone vs.

(B)ticagrelor plus aspirin

Primary end point: BARC type 2, 3, or 5 bleeding.



No. at Risk

Ticagrelor plus aspirin	3515	3466	3415	3361	3320
Ticagrelor plus placebo	3524	3457	3412	3365	3330

Figure 3. Kaplan–Meier Estimates of the Incidence of Death from Any Cause, Nonfatal Myocardial Infarction, or Nonfatal Stroke 1 Year after Randomization (Per-Protocol Population).

Existuje již dostatek důkazů, že monoterapie clopidogrelem je výhodnější než monoterapie ASA a monoterapie clopidogrelem nebo ticagrelorem než DAPT.

U významné části rizikových nemocných však monoterapie protideštičkovým lékem nestačí.

Kombinace ASA + warfarin



WARFARIN, ASPIRIN, OR BOTH AFTER MYOCARDIAL INFARCTION

METTE HURLEN, M.D., MICHAEL ABDELNOOR, M.P.H., PH.D., PAL SMITH, M.D., PH.D., JAN ERIKSSON, M.D., PH.D.,

TABLE 4. REASONS FOR WITHDRAWAL ACCORDING TO TREATMENT GROUP.

REASON	ASPIRIN	WARFARIN	ASPIRIN PLUS
	(N=1206)	(N=1216)	WARFARIN (N=1208)
	no. of patients		
Patient unwilling to continue	3	42	63
Bleeding	20	60	89
Adverse reaction	43	24	81
Coronary-artery bypass grafting or percutaneous coronary intervention	10	148	97
Indication for change in anti-thrombotic treatment	91	20	9
Lack of compliance	1	25	36
Other	23	68	105
Total	191	387	480

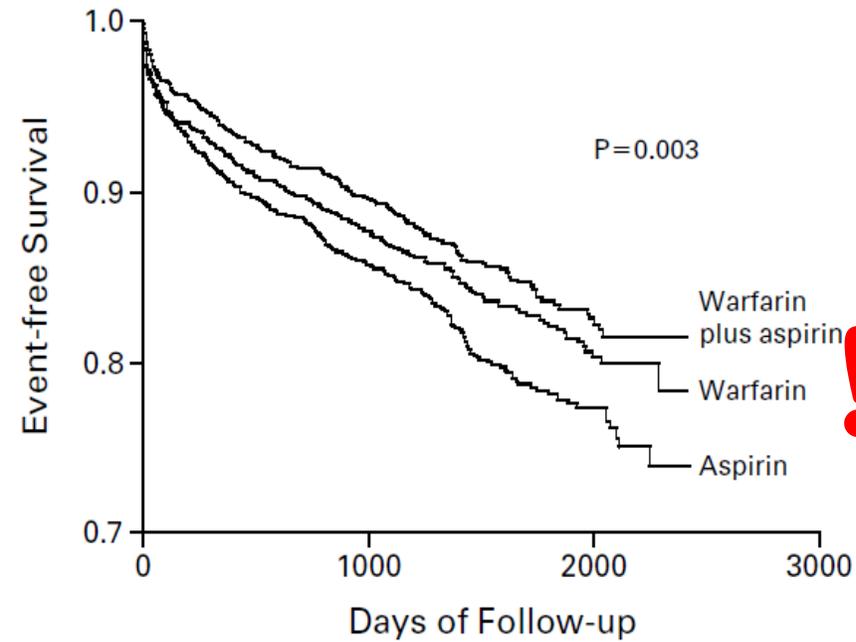


Figure 1. Event-free Survival Curves for the Composite End Point of Death, Nonfatal Reinfarction, and Thromboembolic Stroke. The P value refers to the overall difference among the curves (Tarone–Ware method).

TABLE 3. DISTRIBUTION OF SEPARATE EVENTS ACCORDING TO TREATMENT GROUP.*

EVENT	ASPIRIN	WARFARIN	ASPIRIN PLUS	RATE RATIO (95% CI)	P VALUE
	(N=1206)	(N=1216)	WARFARIN (N=1208)		
	no. of events				
Reinfarction	117	90	69	0.56 (0.41–0.78)†	<0.001
Thromboembolic stroke	32	17	17	0.74 (0.55–0.98)‡	0.03
Death	92	96	95	0.52 (0.28–0.98)†	0.03
				0.52 (0.28–0.97)‡	0.03
					0.82

Rothberg MB, Celestin C, Fiore LD, Lawler E, Cook JR. Warfarin plus aspirin after myocardial infarction or the acute coronary syndrome: meta-analysis with estimates of risk and benefit.

Ann Intern Med 2005;143:241–250

- **Meta-analýza 10 studií (5938 pac.)**
- **Warfarin plus ASA vs. ASA u pac. po IM**
- **Mortalita bez rozdílu**
- **↓IM (RR 0.56) a iCMP (RR 0.46)**
- **↑velkého (RR 2.48) a malého (RR 2.65) krvácení**

- **↑krvácení (vč. ICH) + absence mortalitního benefitu + nutnost INR monitorace = kombinace ASA + warfarin nevhodná pro praxi.**

Kombinace ASA s bezpečnějším antikoagulačním lékem může být „svatým grálem“ antitrombotické léčby rizikových nemocných s chronickými formami aterosklerozy.

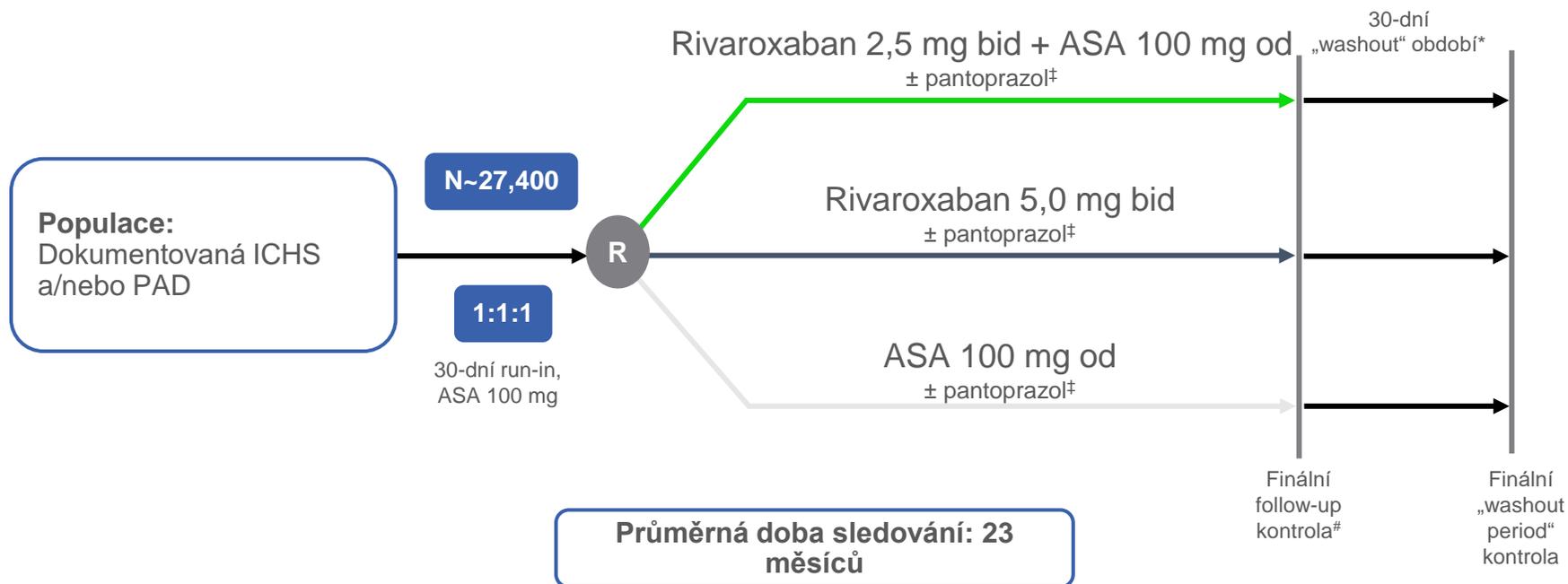
Kombinace ASA + rivaroxaban

COMPASS: Pacienti s ICHS a/nebo PAD

Cíl studie:

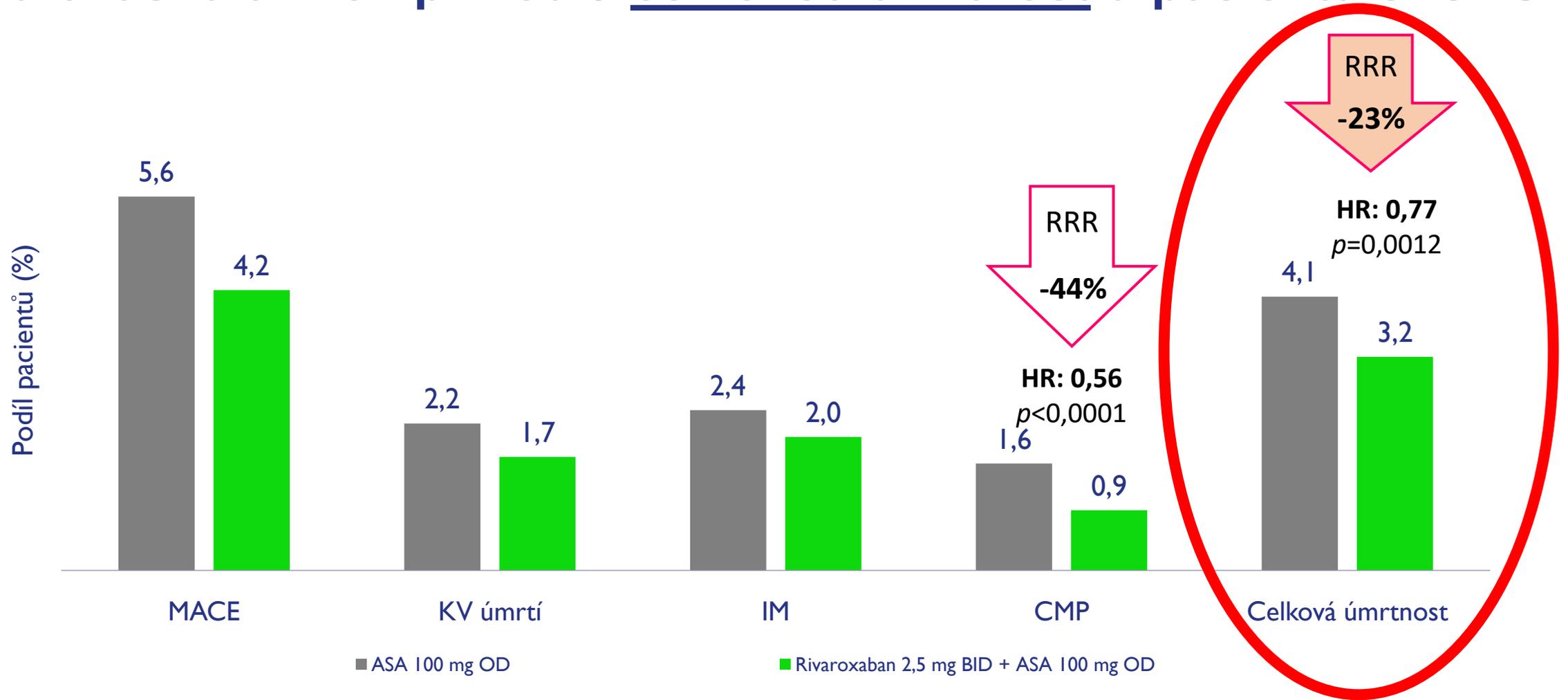
Srovnat účinnost a bezpečnost rivaroxabanu samotného nebo vaskulární dávky rivaroxabanu plus ASA s ASA samotnou v redukci rizika IM, mrtvice, nebo kardiovaskulárního úmrtí u pacientů s ICHS a/nebo PAD

Design: randomizovaná, dvojitě zaslepená, multicentrická, event-driven studie fáze III

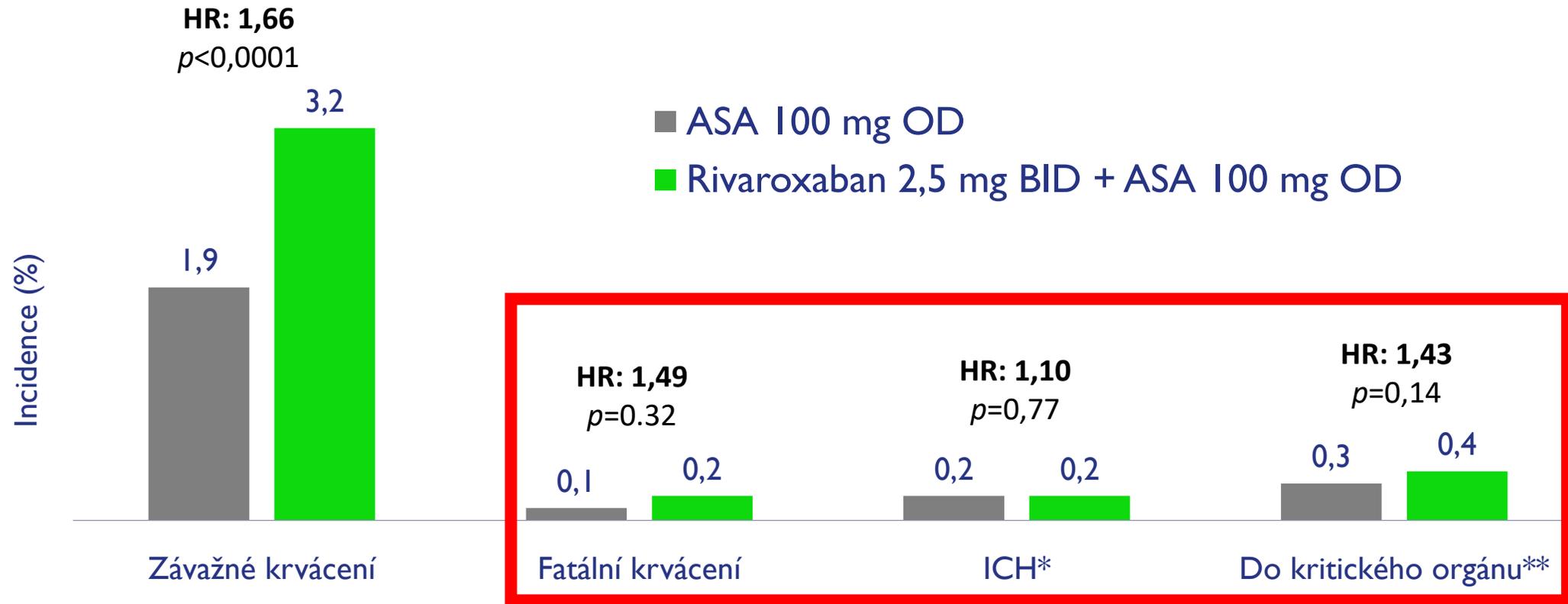


Studie byla ukončena 1 rok před plánovaným koncem v únoru 2017 kvůli výrazné účinnosti pozorované v rameni rivaroxabanu 2,5 mg BID + ASA

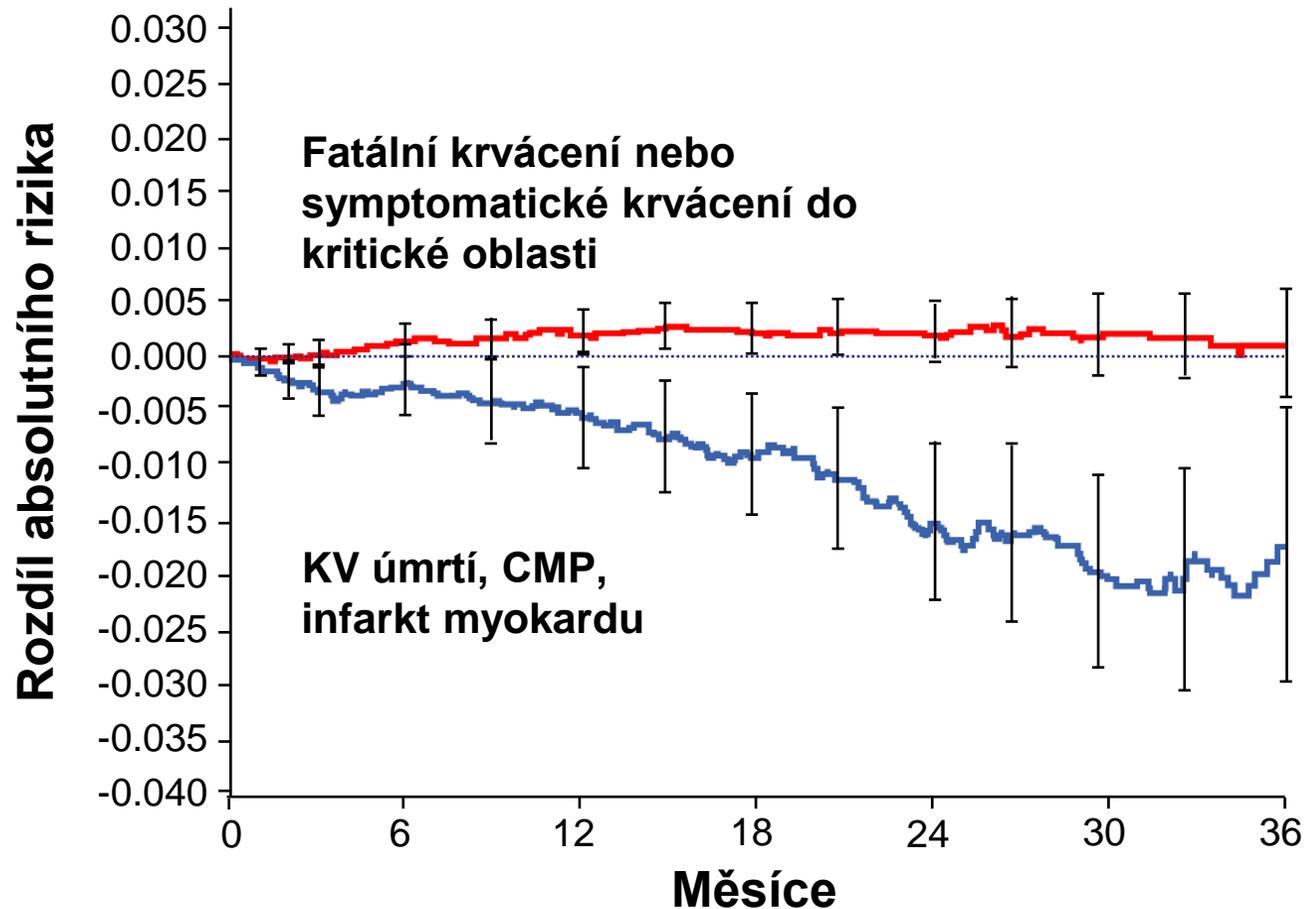
Vaskulární dávka rivaroxabanu+ ASA snížila riziko závažných kardiovaskulárních příhod a celkovou úmrtnost u pacientů s ICHS



Bez zvýšení rizika výskytu nejzávažnějších typů krvácení



Pacienti v průběhu času z duální inhibice (ASA+riva) profitovali, aniž by došlo k odpovídajícímu zvýšení rizika kritického krvácení



Které léčebné postupy snižují mortalitu nemocných s chronickou ICHS?

- **Statiny**
- **Kombinace ASA + rivaroxaban 2x2,5 mg**
- **Betablokátory (po IM a při dysfunkci LK)**
- **ACE-inhibitory (při srd.selhání a dysfunkci LK)**
- **Revaskularizace (při nemoci kmene nebo 3-VD)**

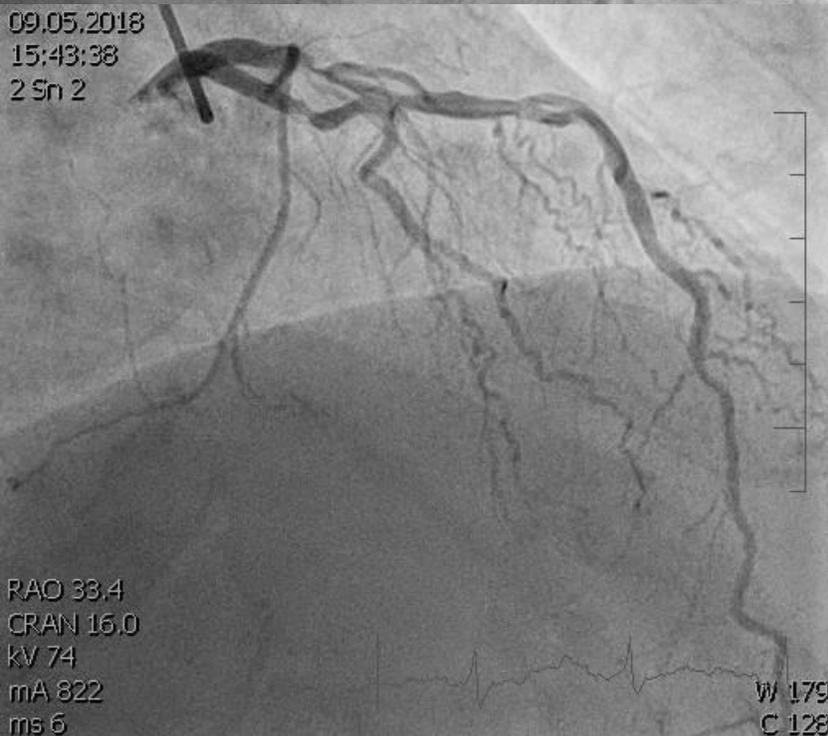
Otázka č. 2: Změní uvedená fakta Váš přístup k léčbě?

- A) Ne, fakta mne nepřesvědčila.**
- B) Ne, jsem limitován(a) předpisy zdravotních pojišťoven**
- C) Ano, převedu své nemocné s chron. ICHS na monoterapii clopidogrelem (nebo ticagrelorem)**
- D) Ano, převedu své nemocné s chron. ICHS na kombinaci ASA + rivaroxaban (2x 2,5 mg)**

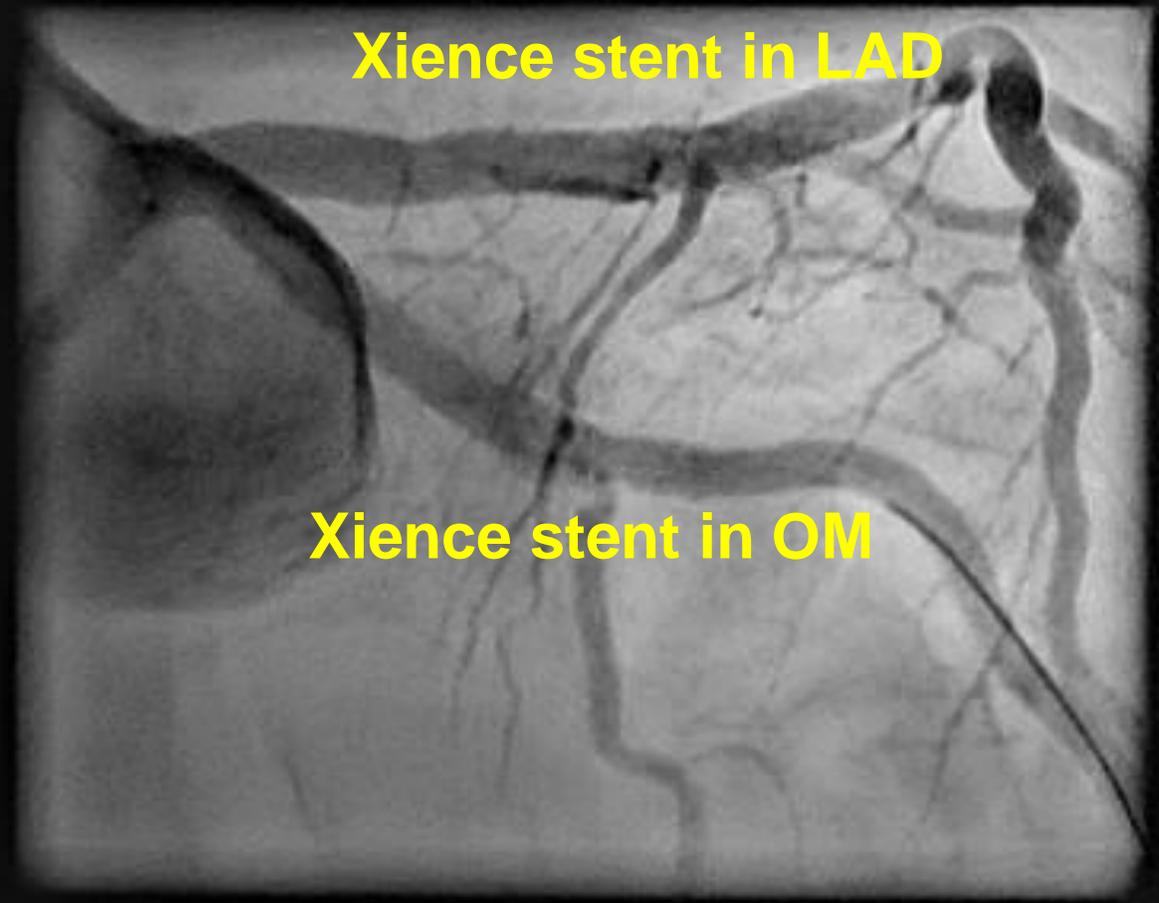
Souhrn

ASA vs. clopidogrel	Clopidogrel lepší
ASA vs. ticagrelor	Není dost dat
DAPT vs. monoterapie tica/clopi	Monoterapie ticagrelorem či clopidogrelem lepší
ASA vs. warfarin + ASA	Není rozdíl (krvácení vyváží ischemický benefit)
ASA vs. rivaroxaban + ASA	Snížení celkové mortality, rizika CMP a amputací DK

9.5.2018: Nestabilní AP



09.05.2018
16:28:43
31 Sn 31



LAO 9.6
CAUD 25.1
KV 89
mA 776
ms 7

AP, angína pectoris, LAD, left anterior descending, OM, obtuse marginal

W 169
C 128

2025

