proLékaře.cz | 5.11.2026

DUÁLNÍ ANTIAGREGAČNÍ TERAPIE V PREVENCI MOZKOVÉHO INFARKTU

D. Goldemund, R. Mikulík

Souhrn

Ischemické cévní mozkové příhody (CMP) jsou onemocnění s vysokou incidencí. Dle údajů databáze IKTA z r. 2000 je incidence mozkového infarktu (MI) či tranzitorní ischemické ataky (TIA) v ČR 250 na 100 000 obyvatel. Pacient po TIA má v následujících 90 dnech až 10% riziko recidivy ischemické CMP, pacienti s MI mají 90denní riziko recidivy až 7,4 % a v průběhu 5 let je toto riziko až 40%. Cílem antiagregační terapie je prevence recidivy těchto příhod, nicméně tradičně užívaná kyselina acetylsalicylová i thienopyridinové preparáty (tiklopidin, klopidogrel) mají relativně malou účinnost (např. u ASA je roční redukce absolutního rizika asi 1%). Text shrnuje recentní poznatky o duální antiagregační terapii, přičemž vychází z nedávno publikovaných studií MATCH, CHARISMA a ESPRIT.

Klíčová slova

mozkový infarkt – antiagregancia – prevence – duální antiagregační terapie

Summary

Dual anti-aggregation therapy in the prevention cerebral infarction. Ischemic cerebrovascular accidents (CVA) are injuries with a high rate of occurrence. According to information in the IKTA database of 2000, the rate of occurrence of cerebral infarction or transitory ischemic attacks is 250 per 100 000 inhabitants. For 90 days following a transitory ischemic attack, a patient has a 10% risk of another ischemic CVA. There is 7.4% risk that a patient with cerebral infarction will suffer recurrent cerebral infarction within 90 days, and a 40% chance within 5 years. The objective of anti-aggregation therapy is to prevent recurrence of the events, though the effect of traditional treatment with acetylsalicylic acid and thienopyridine derivatives (ticlopidin, clopidogrel) is relatively low (e.g. ASA produces an annual reduction in absolute risk of around 1%). The text summarizes recent experience with dual anti-aggregation therapy, based on the recently published MATCH, CHARISMA and ESPRIT studies.

Keywords

cerebral infarction – anti-aggregation – prevention – dual anti-aggregation therapy

Úvod

Účinnost monoterapie je relativně nízká. Léčba aspirinem (ASA) vede k roční absolutní redukci rizika recidivy MI/úmrtí asi o 1–2 % [1]. Je tedy potřeba léčit 100 pacientů pomocí ASA, abychom zabránili 1 příhodě navíc ve srovnání s placebem (tento parametr označujeme jako number needed to treat – NNT).

Tiklopidin vedl ve studii *TASS* (*Ticlopidin Aspirin Stroke Study*) k redukci absolutního rizika fatálního i nefatálního infarktu ve srovnání s Anopyrinem o 2,6 % (11,2 vs 13,8 %). Průměrná doba sledování byla 2,3 roku, NNT/rok bylo 90 [2].

Klopidogrel (75mg) byl poprvé testován ve srovnání s ASA (325mg) ve studii *CAPRIE* (*Clopidogrel versus Aspirin in Patient at Risk of Ischemic Events*) [3]. Absolutní roční riziko vzniku MI bylo ve srovnání s terapií ASA sníženo o 0,5 %, NNT/rok je podle této studie 220. Efekt klopidogrelu byl vyšší u pacientů s přídatnými vaskulárními rizikovými faktory – diabetem, předchozím akutním MI či srdečním infarktem [4]. Proto se další studie (MATCH a CHARISMA viz níže) soustředily právě na tuto skupinu pacientů.

Duální antiagregační terapie: mechanizmus účinku, bezpečnost a účinnost

Logickým postupem ve snaze dosáhnout lepších výsledků je kromě použití nových antiagregačních preparátů i vzájemná kombinace těch, které zatím používáme. Na výsledky studií s novými preparáty bude třeba počkat ještě několik roků (např. studie PERFORM srovnávající účinnost argatrobanu proti ASA). Z nedávno publikovaných studií MATCH, CHARISMA a ESPRIT máme však nové údaje o účinnosti i nežádoucích účincích kombinace ASA s DP a ASA s klopidogrelem.

Duální antiagregační terapie (ASA+DP)

ASA snižuje již v dávkách 75–100 mg agregabilitu krevních destiček ireverzibilní acetylací cyklooxygenázy (COX 1) destičky. Hlavním účinkem dipyridamolu (DP) je blokáda reabsorpce adenozinu, uvolňovaného z červených krvinek. DP dále pozitivně ovlivňuje antitrombotické vlastnosti endotelu a inhibuje proliferaci buněk hladkého svalstva.

Studie ESPS I ukázala neočekávaně vysoký účinek duální terapie ASA/DP (forma s modifikovaným uvolňováním) ve srovnání s placebem. Toto bylo v rozporu s předchozími malými studiemi, které byly neutrální (jejich statistická síla ale byla nedostatečná). Proto byla provedena ESPS II, která měla prokázat jednak účinnost ASA samotné a DP samotného ve srovnání s placebem a jednak kombinace ASA/DP ve srovnání s ASA (faktoriální design).

Účinnost kombinace ASA (2 × 25 mg)/DP (2 × 200 mg) ukázala studie *ESPS II* (*The European Stroke Prevention Study*) publikovaná v roce 1996 [5]. Z výsledků 24měsíčního sledování 6 602 pacientů vyplývá, že DP i ASA samotné jsou signifikantně účinnější než placebo a jejich kombinace že je účinnější než ASA či DP samotné. Během 24 měsíců bylo riziko vzniku MI při užívání placeba 15,2 %, při užívání ASA 12,5 % a při kombinaci ASA/DP 9,5 %.

proLékaře.cz | 5.11.2026

Absolutní roční redukce rizika ASA/DP oproti ASA je tak 1,5 % a NNT 66.

Nejčastější příčinou časného přerušení léčby DP byly bolesti hlavy (v úvodu až u 38 % pacientů). Bolesti byly převážně mírné a přechodné (5. den jen u 4 % pacientů). DP nezvyšoval pravděpodobnost GIT-obtíží nebo krvácení při kombinaci s ASA (8,7 % u ASA/DP, 8,2 % u ASA). Potvrdilo se, že i nízké dávky ASA (50 mg/den) samotné jsou spojeny s rizikem krvácení.

Další analýza studie ESPS II ukázala, že ASA, DP nebo ASA/DP byly stejně účinné jak u pacientů s postižením velkých tepen, tak u pacientů s postižením tepen malých tepen (u lakunárních infarktů) [6]. Efekt kombinace ASA/DP ve srovnání se samotnou ASA byl vyšší u vysoce rizikových pacientů [7].

Pozitivní výsledky studie ESPS II byly v rozporu s předchozími menšími studiemi (Kaye, ACCS, AICLA, Toulouse TIA), které byly negativní ve smyslu účinnosti duální terapie ASA/DP ve srovnání s ASA samotnou. Přestože ESPS II byla největší a nejvýznamnější studií a přestože následné metaanalýzy víceméně potvrdily prospěch duální terapie, definitivní důkaz měla přinést nezávislá (výrobcem léčiv nesponzorovaná) studie *ESPRIT* (*European/Australasian Stroke Prevention in Reversible Ischaemia Trial*). Studie byla zahájena v r. 1997 a srovnávala efekt ASA a ASA + DP u pacientů s TIA či malým MI v předchozích 6 měsících. Zařazeno bylo 2 739 pacientů, průměrná doba sledování byla 3,5 roku. Výsledky byly publikovány v r. 2006. Výskyt vaskulární smrti, nefatálního MI i srdečního infarktu byl 13 % ve skupině léčené ASA/DP zatímco ve skupině léčené samotnou ASA 16 %, byla tedy pozorována 3% redukce absolutního rizika ve prospěch duální terapie. Roční absolutní redukce rizika činila 1 % a roční NNT 104. Bezpečnostní profil ASA/DP byl obdobný jako ve studii ESPS II.

Studie ESPRIT tak potvrzuje výsledky studií ESPS I a ESPS II. Metaanalýza všech studií s DP, která zahrnuje i studii ESPRIT, prokazuje signifikantně vyšší účinnost duální terapie ASA/DP ve srovnání s ASA samotnou (viz graf). Hlavním problémem duální terapie je výskyt bolestí hlavy. Předběžné výsledky ukazují, že bolestem lze předejít titrovaným nasazováním preparátu (1–2 týdny poloviční dávka) [8].

Kombinovaný preparát ASA/DP s řízeným uvolňováním (Aggrenox©) je u nás registrován od ledna r. 2001.

Kardiální bezpečnost dipyridamolu s řízeným uvolňováním

Kardiální bezpečnost je důležitým aspektem u pacientů po MI, neboť DP má vazodilatační účinek na koronární tepny a bývá využíván jako alternativa k fyzické zátěži, když má být provokována relativní ischemie myokardu (na podkladě steal syndromu). Ischemickou chorobu srdeční (ICHS) ve studii ESPS II mělo 35 % pacientů [5] a ve studii ESPRIT 17 %. Byly publikovány kazuistiky pacientů s dekompenzovanou anginou pectoris, infarktem myokardu či kardiální smrtí po podávání DP. Studie (ESPS II, PISA) ani metaanalýzy neprokázaly v případě užívání DP signifikantně vyšší riziko kardiálních příhod (angina pectoris, infarkt myokardu) [9–12]. Ve studii ESPRIT byla incidence srdečního infarktu nebo úmrtí v důsledku srdečního onemocnění 3,2 % u pacientů léčených duální terapií, zatímco u pacientů léčených samotnou ASA to bylo 4,4 %. Duální terapie ASA/DP je tedy u pacientů s lehkou až středně závažnou ICHS považována za bezpečnou.

Duální antiagregační terapie (ASA+klopidogrel)

Klopidogrel (Plavix©) byl uveden na trh v r. 1998 jako varianta tiklopidinu. Jedná se o selektivní a ireverzibilní blokátor ADP receptoru, který brání aktivaci IIb/IIIa komplexu. Efekt nastupuje již během 1–2 hodin od podání, maximální inhibice je dosaženo během 3–7 dní, ADP-inhibice destiček činí 40–60 %). Klopidogrel se užívá v dávce 75 mg denně, pro rychlý a plný nástup účinku se doporučuje podat 1. den dávku alespoň 300 mg.

Poprvé byla kombinace ASA/klopidogrel testována v kardiologii ve studii *CURE* (*Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events*). Výsledky studie byly publikovány v roce 2001. V prevenci závažných ischemických příhod byla u pacientů s nestabilní anginou pectoris nebo non-Q-infarktem myokardu prokázána vyšší účinnost této kombinace (ASA 75–325 mg + klopidogrel bolus 300 mg a následně 75 mg/d) ve srovnání s monoterapií.

Na základě výsledků studie CURE se předpokládalo, že kombinovaná terapie ASA+klopidogrel bude účinnější než monoterapie i v prevenci MI a TIA.

Studie *MATCH* (*Management of AThrombosis with Clopidogrel in High-risk patients with recent TIA or ischemic stroke*) u vysoce rizikových pacientů po MI či TIA prokázala, že kombinace klopidogrelu a ASA nesignifikantně snižuje incidenci MI, infarktu myokardu či vaskulární smrti o 1 % (15,7 vs 16,7 %) ve srovnání s ASA samotnou. Studie ovšem také prokázala, že duální terapie signifikantně zvyšuje riziko výskytu život ohrožujících krvácení o 1,3 % (2násobně ve srovnání se samotným klopidogrelem) [13].

Studie *CHARISMA* (*Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management and Avoidance*) publikovaná na jaře 2006 zahrnovala pacienty s vícečetnými rizikovými faktory (bez klinického onemocnění, tedy asymptomatické) nebo s prokázanou ICHS, CMP či pacienty s periferním ischemickým postižením (symptomatické) a randomizovala je k užívání ASA + klopidogrel ve srovnání se samotnou ASA. Tato studie neprokázala signifikantně vyšší účinnost duální terapie v redukci výskytu srdečního infarktu či MI a smrti z kardiovaskulárních příčin (6,8 vs 7,3 %) [14]. Subanalýza ukázala hraniční prospěch u pacientů symptomatických; tato skutečnost však musí být potvrzena.

Účinnost a bezpečnost kombinace ASA + klopidogrel vs ASA testují v současnosti další studie, jako např. *FASTER* (*Fast Assessment of Stroke and TIA to prevent Early Recurrence*), *ATARI* (*Antithrombotic Therapy in Acute Recovered cerebral Ischaemia*) a *ARCH* (*Aortic arch Related cerebral Hazard*).

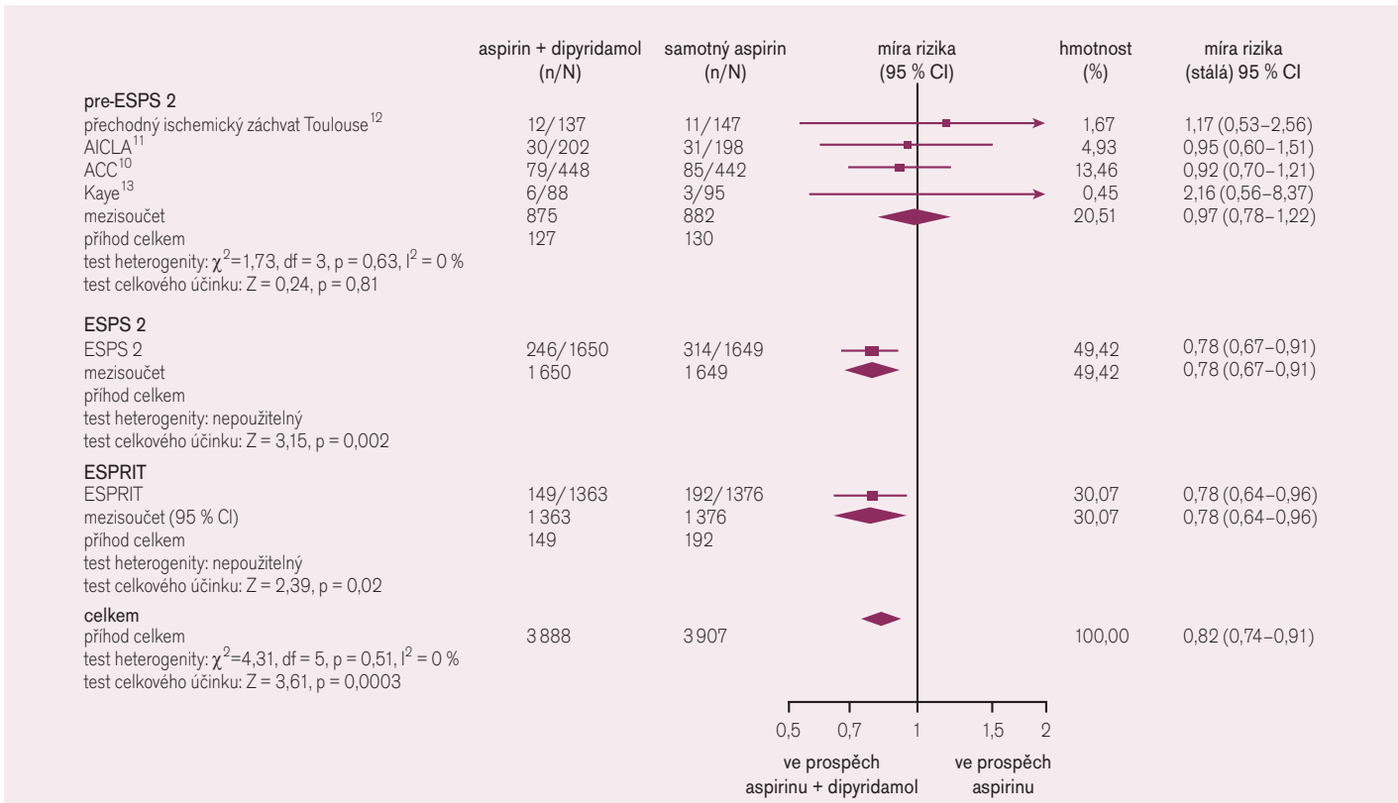
Zda je duální terapie ASA/DP účinnější než podávání klopidogrelu samotného, je předmětem probíhající studie *PROFESS* (*Prevention Regimen For Effectively avoiding Second Strokes*).

Na základě výsledků studií MATCH a CHARISMA není dlouhodobá duální terapie ASA/klopidogrel u pacientů s rizikovými faktory CMP nebo u pacientů, kteří prodělali CMP, indikována.

Výběr preparátu

Poslední doporučení American Stroke & Heart Association z roku 2006, vypracované před publikací výsledků studie ESPRIT, uvádí, že ASA, kombinace ASA a DP s pomalým uvolňováním i klopidogrel jsou akceptovatelnou volbou pro iniciální terapii. Na základě recentních výsledků studie ESPRIT se domníváme, že kombinace ASA a DP by měla být iniciální terapií u všech pacientů po prodělané TIA nebo MI bez závažnějšího neurologického deficitu (mRS ≤ 3, pacient schopen alespoň chůze). Kromě důvodů medicínských jsou zde i důvody ekonomické, protože

proLékaře.cz | 5.11.2026



Graf. Metanalýza studií s dipyridamolem.

podle dosavadních analýz nevede terapie ASA ve srovnání s duální terapií ke snížení celkových finančních nákladů [16]. U pacientů, kde není možná terapie ASA a DP (např. z důvodu alergie), je lékem volby klopidogrel (dnes však v této indikaci není v ČR hrazen pojišťovnou). Dlouhodobé užívání kombinace ASA a klopidogrelu nedoporučujeme, protože v redukci rizika opakovaní MI není účinnější než monoterapie, a navíc je spojeno s vyšším rizikem intracerebrálních krvácení.

U pacientů po prodělané TIA nebo MI, kteří již antiagregační terapii užívali, nebyly studie provedeny. Dle našeho názoru je vhodné nahradit ASA duální terapií ASA + DP, v případě klinické neúčinnosti daného preparátu tuto duální terapii nahradit klopidogrelem.V případě selhání i této léčby je lékem volby warfarin [17].

Literatura

1. United Kingdom transient ischaemic attack (UK–TIA) aspirin trial: interim results. UK–TIA Study Group. Br Med J (Clin Res Ed) 1988; 296: 316–320.

2. Bellavance A. Efficacy of ticlopidine and aspirin for prevention of reversible cerebrovascular ischemic events. The Ticlopidine Aspirin Stroke Study. Stroke 1993; 24: 1452–1457.

3. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. Lancet 1996; 348: 1329–1339.

4. Ringleb PA et al., Benefit of clopidogrel over aspirin is amplified in patients with a history of ischemic events. Stroke 2004; 35: 528–532.

5. Diener HC et al. European Stroke Prevention Study. 2. Dipyridamole and acetylsalicylic acid in the secondary prevention of stroke. J Neurol Sci 1996; 143: 1–13.

6. Ariesen MJ, Algra A, Kappelle LJ. Antiplatelet drugs in the secondary prevention after stroke: differential efficacy in large versus small vessel disease? A subgroup analysis from ESPS-2. Stroke 2006; 37: 134–138.

7. Sacco RL, Sivenius J, Diener HC. Efficacy of aspirin plus extended-release dipyridamole in preventing recurrent stroke in high-risk populations. Arch Neurol 2005; 62: 403–408.

8. Lindgren A et al. Dipyridamole and headache – a pilot study of initial dose titration. J Neurol Sci 2004; 223: 179–184.

9. Humphreys DM et al. Dipyridamole may be used safely in patients with ischaemic heart disease. Int J Clin Pract 2002; 56: 121–127.

10. Diener HC et al. Does early high dosage dipyridamole in prevention of secondary stroke induce cardiac events? Z Kardiol 2001; 90: 348–351.

11. Picano E. Dipyridamole in chronic stable angina pectoris; a randomized, double blind, placebo-controlled, parallel group study. Eur Heart J 2001; 22: 1785–1793.

12. Gibbons RJ et al. ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with chronic stable angina – summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines (Committee on the Management of Patients With Chronic Stable Angina). J Am Coll Cardiol 2003; 41: 159–168.

13. Diener HC et al. Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischaemic stroke or transient ischaemic attack in high-risk patients (MATCH): randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet 2004; 364: 331–337.

14. Bhatt DL et al. Clopidogrel and Aspirin versus Aspirin Alone for the Prevention of Atherothrombotic Events. N Engl J Med 2006; 354: 1706–1717.

15. Barer D. Interpretation of IST and CAST stroke trials. International Stroke Trial. Chinese Acute Stroke Trial. Lancet 1997; 350: 440; author reply 443–444.

16. Shah H, Gondek K. Aspirin plus extended-release dipyridamole or clopidogrel compared with aspirin monotherapy for the prevention of recurrent ischemic stroke: a cost-effectiveness analysis. Clin Ther 2000; 22: 362–370; discussion 360–361.

17. Prognosis of patients with symptomatic vertebral or basilar artery stenosis. The Warfarin-Aspirin Symptomatic Intracranial Disease (WASID) Study Group. Stroke 1998; 29: 1389–1392.

Doručeno do redakce 17. 1. 2007
Přijato k otištění po recenzi 20. 2. 2007

MUDr. David Goldemund
MUDr. Robert Mikulík
I. neurologická klinika LF MU a FN U sv. Anny, Brno
david.goldemund@fnusa.cz