

Literatura

1. Bhatt DL, Fox KA, Hacke W, Berger PB, Black HR, Boden WE, Caccoub P, Cohen EA, Creager MA, Easton JD, Flather MD, Haffner SM, Hamm CW, Hankey GJ, Johnston SC, Mak KH, Mas JL, Montalescot G, Pearson TA, Steg PG, Steinhilber SR, Weber MA, Brennan DM, Fabry-Ribaud L, Booth J, Topol EJ. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med* 2006; 354: 1706–1717.
2. Bose A, Hartmann M, Henkes H, Liu HM, Teng MM, Szikora I, Berlis A, Reul J, Yu SC, Forsting M, Lui M, Lim W, Sit SP. A novel, self-expanding, nitinol stent in medically refractory intracranial atherosclerotic stenoses: the Wingspan study. *Stroke* 2007; 38: 1531–1537.
3. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996; 348: 1329–1339.
4. Diener HC, Cunha L, Forbes C, Sivenius J, Smets P, Lowenthal A. European Stroke Prevention Study. 2. Dipyridamole and acetylsalicylic acid in the secondary prevention of stroke. *J Neurol Sci* 1996; 143: 1–13.
5. Graham GD. Tissue plasminogen activator for acute ischaemic stroke in clinical practice: a meta-analysis of safety data. *Stroke* 2003; 34: 2847–2850.
6. Gupta R, Connolly ES, Mayer S, Elkind MS. Hemicraniectomy for massive middle cerebral artery territory infarction: a systematic review. *Stroke* 2004; 35: 539–543.
7. Hacke W, Donnan G, Fieschi C, Kaste M, von Kummer R, Broderick JP, Brott T, Frankel M, Grotta JC, Haley EC, Jr, Kwiatkowski T, Levine SR, Lewandowski C, Lu M, Lyden P, Marler JR, Patel S, Tilley BC, Albers G. Association of outcome with early stroke treatment: pooled analysis of ATLANTIS, ECASS, and NINDS rt-PA stroke trials. *Lancet* 2004; 363: 768–774.
8. Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, Brozman M, Dávalos A, Guidetti D, Larrue V, Lees KR, Medeghri Z, Machnig T, Schneider D, von Kummer R, Wahlgren N, Toni D, for the ECASS Investigators. Thrombolysis with Alteplase 3 to 4.5 Hours after Acute Ischemic Stroke. *New Engl J Med* 2008; 359: 1317–1329.
9. Halkes PH, van Gijn J, Kappelle LJ, Koudstaal PJ, Algra A. Aspirin plus dipyridamole versus aspirin alone after cerebral ischaemia of arterial origin (ESPRIT): randomised controlled trial. *Lancet* 2006; 367: 1665–1673.
10. Jiang WJ, Xu XT, Du B, Dong KH, Jin M, Wang QH, Ma N. Comparison of elective stenting of severe vs moderate intracranial atherosclerotic stenosis. *Neurology* 2007; 68: 420–426.
11. Jiang WJ, Xu XT, Du B, Dong KH, Jin M, Wang QH, Ma N. Long-term outcome of elective stenting for symptomatic intracranial vertebralbasilar stenosis. *Neurology* 2007; 68: 856–858.

12. Kasner SE, Chimowitz MI, Lynn MJ, Howlett-Smith H, Stern BJ, Hertzberg VS, Frankel MR, Levine SR, Chaturvedi S, Bensch CG, Sila CA, Jovin TG, Romano JG, Cloft HJ. Predictors of ischemic stroke in the territory of a symptomatic intracranial arterial stenosis. *Circulation* 2006; 113: 555–563.
13. Katzan IL, Hammer MD, Furlan AJ, Furlan AJ, Hixson ED, Nadzam DM. Quality improvement and tissue-type plasminogen activator for acute ischemic stroke: a Cleveland update. *Stroke* 2003; 34: 799–800.
14. Marks MP, Wojak JC, Al-Ali F, Jayaraman M, Marcellus ML, Connors JJ, Do HM. Angioplasty for symptomatic intracranial stenosis: clinical outcome. *Stroke* 2006; 37: 1016–1020.
15. SSYLVA Study investigators. Stenting of Symptomatic Atherosclerotic Lesions in the Vertebral or Intracranial Arteries (SSYLVA): study results. *Stroke* 2004; 35: 1388–1392.
16. The European Stroke Organisation (ESO) Executive Committee and the ESO Writing Committee. Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack 2008. *Cerebrovasc Dis* 2008; 25: 457–507.
17. Update Guidelines January 2009 New Elements. Available from: URL: http://www.eso-stroke.org/pdf/ESO_Extended_Thrombolysis_KSU.pdf.
18. Vahedi K, Hofmeijer J, Jüttler E, Vicaute E, George B, Algra A, Amelink GJ, Schmiedeknecht P, Schwab S, Rothwell PM, Boussier MG, van der Worp HB, Hacke W. Early decompressive surgery in malignant infarction of the middle cerebral artery: a pooled analysis of three randomised controlled trials. *Lancet Neurol* 2007; 6: 215–222.
19. Wahlgren N, Ahmed N, Dávalos A, Hacke W, Millán M, Muir K, Roine RO, Toni D, Lees KR. Thrombolysis with alteplase 3–4.5 h after acute ischaemic stroke (SITS-ISTR): an observational study. *Lancet* 2008; 372: 1303–1309.
20. Wilcox R, Boussier MG, Betteridge DJ, Scherthauer G, Pirags V, Kupfer S, Dormandy J. Effects of pioglitazone in patients with type 2 diabetes with or without previous stroke: results from PROactive (PROspective pioglitazone Clinical Trial in macroVascular Events 04). *Stroke* 2007; 38: 865–873.

Článok je prevzatý z *Neurol. pro praxi* 2009; 10(5): 300–304.

doc. MUDr. Roman Herzig,
Ph.D., FESO
Neurologická klinika LF UP
a FN Olomouc
I. P. Pavlova 6, 775 20 Olomouc
herzig.roman@seznam.cz



Percepcia rizika pri antiagregačnej preventívnej terapii

prof. MUDr. Milan Kriška, DrSc.¹, MUDr. Ján Rajec, PhD.¹,
MUDr. Ján Kriška³, prof. MUDr. Andrej Dukát, CSc.²,
MUDr. Ewald Ambrózy², prof. MUDr. Ján Gajdošík, PhD.⁴

¹ Farmakologický ústav LF UK, Bratislava

² II. interná klinika FN a LF UK, Bratislava

³ Blue Ridge Cardiology, MtAiry, NC, USA

⁴ Všeobecný lekár, Nové Zámky

Množstvo dôkazov dokladuje význam preventívnej farmakoterapie antitrombotikami pri prevencii náhlych tromboembolických príhod a na druhej strane existuje nezanedbateľné riziko pre pacienta. Krvácanie a ďalšie nežiaduce účinky často limitujú podávanie antitrombotických liekov základnej línie. Známy je gastrointestinálny dyskomfort a provokácia astmatických záchvatov pri aspiríne. Lepšiu toleranciu má klopidogrel. Neadekvátna percepcia rizika môže negatívne ovplyvniť preskripčné rozhodovanie lekárov a adhérenciu k liečbe u pacientov. V prehľadnom článku doplnenom príkladmi z cielených štúdií autori poukazujú na limity bezpečnosti vybraných liečiv.

Kľúčové slová: percepcia rizika, bezpečnosť liekov, adhérenca ku terapii, antitrombotiká, aspirín.

Risk perceptions in the antiaggregation preventive therapy

There is high level of evidence available to prove the efficacy of preventive antithrombotic therapy in the reduction of acute vascular events. On the other hand, there is considerable risk associated with this therapy. Bleeding and other adverse drug reactions often limit the usage of the basic antiplatelet drug, that is aspirin. Clopidogrel has proved better tolerance as well as effectivity in this setting. The inadequate drug risk perception may negatively influence the prescriptive decisions of doctors and patients' adherence to the treatment. The authors of the review article aimed to show the limits of the chosen drugs.

Key words: risk perceptions, safety of drugs, adherence to the treatment, aspirin.

Via pract., 2010, roč. 7 (S3): 31–38

Úspešnosť preventívnej antitrombotickej farmakoterapie patrí k základným predpokladom znižovania kardiovaskulárnej mortality. Štúdia Antitrombotic Triallist Collaboration poskytla k dispozícii údaje, ktoré upozorňujú, že len 25 %

pacientov profituje po preventívnej terapii napriek pravidelnému používaniu liekov (1). Jej efektívnosť závisí od viacerých faktorov, ale rozhodujúcim vymedzením jej použitia je výskyt často fatálneho krvácania. Hemorágia patrí k základnému farma-

Tabuľka 1. Antiagregačné liečivá v preventívnej terapii

Aspirín (kys. acetylosalicylová)	dávka 75–100 mg/deň
Sulfínyprazón, indoprofén, dipyridamol	menej časté alternatívy
Klopidogrel (tienopyridín)	75 mg/deň
Tiklopidín	rizikovejšia alternatíva
Prasugrel	
Abciximab, tirofiban (cyklický peptid), eptifibatid	krátkodobá terapia

kodynamickému profilu antitrombotických liekov a je pomerne ťažko oddeliteľnou súčasťou ich celkového efektu. Bhatt na konci minulého roku výstižne prirovnáva intenzifikáciu antiagregačnej terapie k navigácii medzi dvoma smrteľne nebezpečnými úskaliami Scilou a Charibdou, dobre známych z gréckej mytológie (2). Zvyšovaním antiagregačnej účinnosti kombináciou klopidogrelu s aspirínom vedie k zvýšeniu výskytu krvácania a zvyšuje sa mortalita na podklade hemorágie. Napriek tomu je táto kombinácia základom farmakoterapie pri vybraných indikáciách – ako je akútne koronárny syndróm. Zvyšovanie požiadavky na bezpečnosť liekov v podmienkach širokého použitia v praxi vyústilo do aktivít na prijatie a uplatnenie nových konsenzuálnych schém pre odporúčanú terapiu v sekundárnej prevencii (3), paralelne narastá tlak na vývoj bezpečnejších antitrombotických liekov. Súčasná situácia po sérii problémov s viacerými liečivami (cerivastatín, rofekoxib, rosiglitazón, nimesulid, piroxikam, torcetrapib a ďalšie) nevytvára optimálne prostredie pre vznik inovatívnych liekov. Senát USA pod tlakom verejnej mienky a médií prijal prioritu na ďalšie desaťročie: „Bezpečný liek pre pacienta (4), v predchádzajúcej dekáde bola prioritou zrýchlenie procesu registrácie.

V práci chceme komentovať ako formu percipovaného rizika lieku formuje jeho výber lekármi a poukázat na stratégie preventívnej far-

makoterapie prehľadom názorov a čiastkovými výsledkami z našich pilotných štúdií.

Nový liek a nové stratégie – riziko krvácania

Po dlhšej dobe čakania na nový liek v skupine antiagregačných liečiv má nádej sa uplatniť v prevencii trombóz tienopyridínový analóg klopidogrelu *prasugrel*. Kľúčová predregistračná štúdia *Prasugrel verus Clopidogrel „TIMI Study Group“* v réžii prof. Eugena Braunwalda (5) potvrdila vysokú účinnosť tohto liečiva v dávke 10 mg denne. Na porovnanie dávka klopidogrelu bola 75 mg denne u pacientov s akútnym koronárnym syndrómom po dobu 6–15 mesiacov. Významnú redukciu výskytu infarktu myokardu (IM) 7,4% však sprevádzal vyšší výskyt závažného krvácania, ktorý stanovili v skupine liečenej *prasugrelom* na 2,4% (sila morbidity 1,32 pri intervale rozptylu 1,03–1,68). Na porovnanie v *klopidogrelom* liečenej skupine sa vyskytoval vo frekvencii 1,8% (sila morbidity 1,25). O tom, ako sa *prasugrel* uplatní v preventívnej farmakoterapii v širokej praxi, rozhodnú až nasledujúce roky používania.

Už základné štúdie poukazujú na fakt, že zvýšenie antiagregačného účinku vyjadrené potenciou *prasugrelu* vedie k zvýšenému riziku krvácania. Používanie účinnejšieho antitrombotického liečiva bude klásť zvýšený dôraz na klinické monitorovanie pacienta.



... od 1. apríla 2010 na slovenskom trhu*

a predsa... **tečie**

Literatúra:

*Opatrenie Ministerstva zdravotníctva Slovenskej republiky č. OPL0110-26959/2009-OL z 24. februára 2010, ktorým sa vydáva Zoznam liečiv a liekov plne uhrádzaných alebo čiastočne uhrádzaných na základe verejného zdravotného poistenia po jeho prerokovaní v stálej pracovnej komisii LRV pre finančné právo 24. 2. 2010. Predmetné opatrenie nadobudne účinnosť 1. 4. 2010. www.health.gov.sk, 3. 3. 2010

Skrátaná informácia o lieku: Clopigamma® 75 mg.

Liečivo a lieková forma: Každá filmom obalená tableta obsahuje 75 mg klopidogrelu. **Indikácia:** Klopidogrel je indikovaný na prevenciu aterosklerotických príhod u dospelých: u pacientov po infarkte myokardu (časový interval začiatku liečby je od niekoľkých dní až do 35 dní), po ischemickej náhlej cievnej mozgovej príhode (časový interval začiatku liečby je od 7 dní do menej ako 6 mesiacov) alebo s diagnostikovaným periférnym arteriálnym ochorením. **Dávkovanie:** Dospelí a starší pacienti – klopidogrel sa má podávať ako jednorazová denná 75 mg dávka s jedlom alebo nalačno. Ďalšie informácie – pozri Súhrn charakteristických vlastností lieku Clopigamma® 75 mg. **Kontraindikácie:** Hypersenzitívnosť na klopidogrel alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok. Ťažké poškodenie pečene. Aktivne patologické krvácanie ako napríklad peptický vred alebo intrakraniálna hemorágia. **Nežiaduce účinky:** Pozri Súhrn charakteristických vlastností lieku Clopigamma® 75 mg. **Bezpečnostné opatrenia a upozornenia:** **Gravidita a laktácia:** Keďže nie sú k dispozícii žiadne klinické údaje o expozícii klopidogrelu počas gravidity, ako preventívne opatrenie sa neodporúča používať ho počas gravidity. Štúdie na zvieratách nepreukázali priame alebo nepriame škodlivé účinky na graviditu, embryonálny/fetálny vývoj, pôrod alebo postnatálny vývoj. Nie je známe, či sa klopidogrel vylučuje do materského mlieka u ľudí. Štúdie na zvieratách preukázali vylučovanie klopidogrelu do materského mlieka. Počas liečby klopidogrelom sa v rámci prevencie nemá pokračovať s dojčením. **Obsahuje vozidlo a stroje:** Klopidogrel nemá žiadny alebo má len zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť motorové vozidlá a obsluhovať stroje. **Veľkosť balenia:** Papierové skladačky s obsahom po 14, 28, 84 alebo 100 tabliet v AIAI blisterových baleniach alebo v AII/PVC-PE-PVDC blisterových baleniach. Nie všetky veľkosti balenia musia byť uvedené na trh. **Registračné číslo:** 16/0544/09-S. **Vydané:** 18. septembra 2009. **Spôsob výdaja:** Na lekársky predpis.

Pred predpisanim lieku si prečítajte, prosím, Súhrn charakteristických vlastností lieku, ktorý získate na www.suki.sk alebo na adrese:



Wörwag Pharma GmbH & Co. KG., P. O. BOX 194, 830 00 Bratislava 3, tel. 02/ 44 88 99 20, info@worwag.sk

Okrem hľadania nových účinnejších antiagregancií a antikoagulancií pre dlhodobú prevenciu kardiovaskulárnych príhod, je snaha lepšie využiť potenciál existujúcich liečiv kombináciou antiagregancií. V prípade venózne trombózy sú pokusy využiť kombináciu aspirínu, resp. klopidogrelu s perorálnymi antikoagulanciami, najčastejšie s warfarínom.

V prvom prípade kombináciou aspirínu s klopidogrelom, ktorý blokuje separátnu cestu aktivácie trombocytov cez ADP, sa zvyšuje benefit prevencie IM a náhle ischemickej mozgovej príhody na základe pozitívnej farmakodynamickej interakcie. To sa dosahuje pri miernom zvýšení incidencie krvácania, ak sú zohľadnené predispozičné rizikové faktory pacienta. Výhodu kombinácie preukázala štúdia COMMIT (6). Na zložitosť problému efektívneho používania týchto kombinácií poukázali nedávno zverejnené výsledky ďalšej cieľovej štúdie CHARISMA. Napriek očakávaniu pozitívneho efektu, kombinácia aspirínu s klopidogrelom u pacientov s vysokým kardiovaskulárnym rizikom mierne zvýšila riziko výskytu náhlych kardiovaskulárnych príhod a kardiovaskulárnu mortalitu oproti kontrolnej skupine, kde pacienti dostávali aspirín a placebo (7). Serebruany v editoriáli k článku vyslovil názor, že agresívna „dvojitá“ antitrombocytárna terapia nie je vhodná pre takýchto pacientov (8).

Na problém krvácania v dlhodobej preventívnej terapii poukazuje použitie kombinácie antitrombocytárných liečiv typu abciximabu, tirofibanu s aspirínom. Antagonisty glykoproteínových receptorov IIb/IIIa trombocytov – abciximab, tirofiban v kombinácii s aspirínom sa môžu používať síce v krátkodobej terapii pri akútnom koronárnom syndróme, ale pri dlhodobej pre-

vencii tirofibanu a eptifibatidu sú nevýhodné pre neakceptovateľné zvýšenie rizika krvácania (9).

Neuspokojivé výsledky preventívnej terapie pri poruchách periférnej cirkulácie vyústili do použitia kombinácie aspirínu s antikoagulanciom warfarínom. Výsledky štúdie WAVE u pacientov s periférnou arteriálnou chorobou však potvrdili zvýšený výskyt život ohrozujúceho krvácania v skupine s kombináciami liečiv oproti skupine chorých s terapiou samotných antiagregancií ako bol aspirín, tiklopidín, resp. klopidogrel (10). Terapeutický efekt pri použití kombinácie sa nezvýšil.

Mohler v následnom skepticky formulovanom editoriáli vysoko rešpektovaného časopisu *New England Journal of Medicine* uprednostňuje monoterapiu pri dlhodobej preventívnej farmakoterapii týchto pacientov aj napriek tomu, že majú kombináciu rizika arteriálnej trombózy v koronárnom riečisku a flebotrombózy v periférnych cievach (11).

Je všeobecne známe, že krvácanie komplikuje dlhodobé preventívne podávanie antikoagulancií, kde najmä pri warfaríne existuje množstvo dôkazov až na úrovni učebnicových faktov. Neprekvapuje, že aj nové liečivá zo skupiny syntetických pentasacharidov akým je idraparín – alternatíva používania vysoko rizikového warfarínu – majú v zozname nežiaducich účinkov na prvom mieste krvácanie. Riešenie bezpečnosti idraparínu už na úrovni predregistračného výskumu je neutralizácia základného antikoagulačného účinku pomocou antidota avidínu (12), ktorého vývoj začal s klinickým skúšaním základného liečiva. Hľadá sa tak už preventívne cesta pre zvýšenie jeho bezpečnosti.

Pre úplnosť je potrebné poznamenať, že k zvýšeniu krvácania dochádza pri kombinácii fibrinolytík, kde ženské pohlavie vystupuje ako nezávislý rizikový faktor (13).

Gastrointestinálne riziko – prídavný alebo rozhodujúci faktor selekcie antitrombocytárných liekov?

Bezpečnosť najčastejšie používaného liečiva v prevencii trombózy – aspirínu v prvom rade komplikuje gastrointestinálna intolerancia vo forme erózií, ulcerácie sliznice, hemorágií. Táto sa stáva v spojitosti s antiagregačným účinkom príčinou často fatálneho krvácania predovšetkým u starších ľudí (14). Viaceré štúdie upozorňujú na zvýšené gastrointestinálne riziko, ktoré prevyšuje benefit antiagregačnej preventívnej terapie u pacientov nad 70 rokov, a to zvlášť v rámci primárnej KV prevencie (15). Predovšetkým údaje z observačných štúdií poukazujú na vekom stúpajúcu incidenciu ako aj fatalitu GI krvácania (16). Aj v minulosti výsledky spracovania Databázy Medline upozorňovali na 2–3násobne vyššie riziko krvácania u starších pacientov v porovnaní s mladšou populáciou v preventívnej farmakoterapii tromboembolických stavov (17).

Okrem veku ako rozhodujúci faktor gastrointestinálnej intolerance je veľkosť dávky.

Aspirínová dilema – nízka dávka alebo účinnejšia, resp. bezpečnejšia alternatívna terapia?

Dilemu aspirínovej terapie, teda rozhodovanie o odporúčanej dávke, komplikujú nazhromaždené poznatky na jednej strane o antiagre-

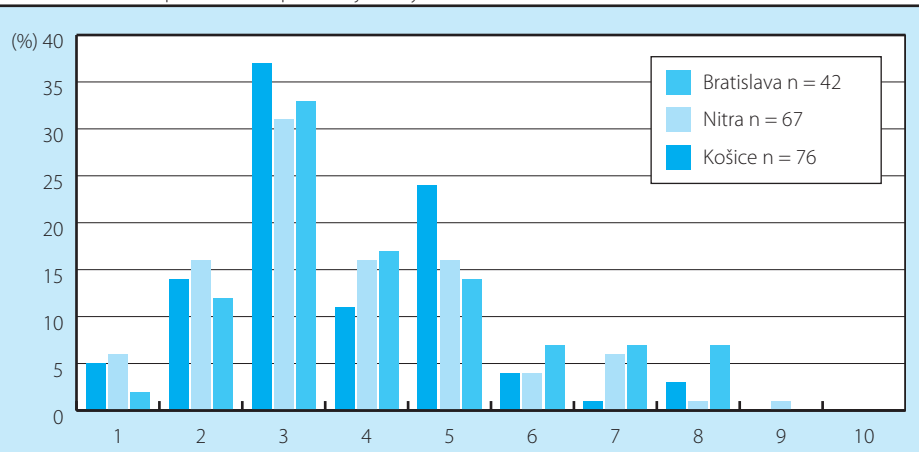
gačnom účinku už nízkych dávok od 30 mg a na druhej strane sa množia dôkazy o aspirínovej rezistencii (18, 19) podmienenej nedostatočnou, teda nízkou, koncentráciou kyseliny acetylosalicylovej v plazme. Inými slovami nízke dávky aspirínu do 100 mg nemusia zaručiť pri všeobecne známych údajoch o nízkej adherencii pacientov v primárnej prevencii účinnú farmakoterapiu. Vyššie dávky nad 100 mg denne sú spojené so zvýšením gastrotoxicity a navyše negatívne ovplyvňujú účinnosť mnohých antihypertenzív a liečiv pri terapii srdcového zlyhávania (20). Na tomto nepriaznivom výsledku sa predovšetkým podieľajú interakcie ako dôsledok polyfarmácie pri častej polymorbidite u vyšších vekových skupín. Závažným príkladom je aj potencovanie gastropatie po NSA (nesteroidové antiflogistiká) a jej komplikácií sprievodnou liečbou glukokortikoidmi a antikoagulanciami.

Tejto téme sa venuje čoraz vyššia pozornosť, okrajovo sa ňou zaoberáme aj v prácach z našich pracovísk (21). Pri preferencii nižších dávok aspirínu ako 100 mg denne je potrebné počítať so zvýšeným rizikom zlyhania preventívnej farmakoterapie v kardiológii z dôvodu zníženia antiagregačnej aktivity u pacientov v teréne z vyššie uvedených dôvodov. Nezriedka ešte na Slovensku perzistuje názor, že 30 mg tabletky Anopyrínu je najvýhodnejšou alternatívou bezpečnej prevencie. Nemyslí sa pri tom na množstvo terapeutických zlyhaní, ktoré v dôsledku nespoľahlivej laboratórnej kon-

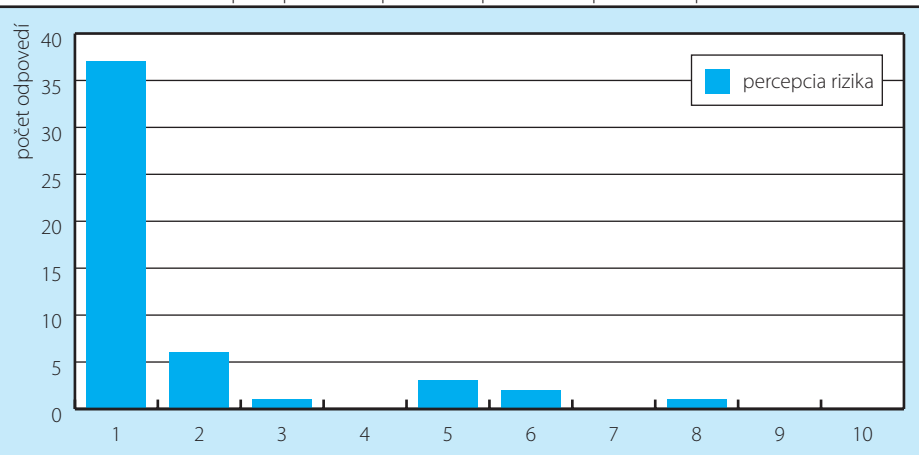
Tabuľka 2. Dotazníková anketa u lekárov – Sliach 2005 (n = 50)

Zlyhanie aspirínovej prevencie v praxi	áno = 68%	nie = 32%
Prerušenie antiagregačnej liečby pre NÚ	priemerne u 10,1 % pacientov	
Aspirín u pacientov > 70 rokov	benefit > riziko = 70%	riziko > benefit = 30%

Výsledky dotazníkového výskumu počas Sympózia preventívnej kardiológie Slovenskej kardiologickej spoločnosti Kúpele Sliach, 19.–20. novembra 2005.

Obrázok 1. Percepcia rizika aspirínovej liečby u lekárov.

Percepcia rizika bola hodnotená na základe VAS (vizuálnej analógovej škály, ktorá sa považuje za relevantnú metódu hodnotenia percepcie rizika (26, 27). Na stupnici od 1 do 10 mal respondent určiť mieru pocítovaného rizika (vodorovná os obrázku sú spriemerované hodnoty 1–10 stupnice), názvy miest určujú miesto konania edukatívnych podujatí).

Obrázok 2. Hodnotenie percepcie rizika pri súbore pacientov s periférnou poruchou cirkulácie.

U pacientov (N = 50) podobne ako u lekárov (obrázok 1) bola použitá rovnaká metóda hodnotenia percepcie rizika – VAS (vizuálna analógová stupnica, všeobecne uvádzaná ako relevantná metóda hodnotenia percepcie rizika – pozri Aronson (27) a ďalšie necitované práce k dispozícii u autorov článku).

troly agregácie a nespoľahlivosti databáz o príčinách kardiovaskulárnej mortality sa prakticky nedajú číselne dokázať.

Stratifikácia pacientov pre preventívnu farmakoterapiu pacientov aspirínom patrí medzi kľúčové rozhodnutia v praxi. Nie sú zodpove-

dané otázky, kedy podávať preventívne aspirín u žien a kedy je vhodný v prevencii mozgových príhod. Alternatívou aspirínu z populačného hľadiska jednoznačne sa stáva klopidogrel (22). Tiklopidín s podobným spektrom účinku pre vyššie riziko agranulocytózy zostáva liekom voľby len v krajinách s nižším ekonomickým potenciálom. Používanie sulfónpyrazónu, indobufénu a ďalších liečiv napriek pravdepodobne nižšiemu riziku zostáva na okraji používania a nie je dostatok dôkazov na úrovni EBM o ich vyššej efektívnosti.

Pri rozhodovaní prichádza do úvahy kombinácia nízkej dávky aspirínu – 25 mg s blokátom fosfodiesterázy – dipyridamolom 200 ako prípravok AGGRENOX. Účinnosť tohto lieku v prevencii náhlych mozgových príhod je dokladovaná štúdiami na úrovni EBM (23, 24). Tolerancia uvedenej kombinácie je prekvapivo veľmi dobrá a frekvencia nežiaducich účinkov v publikovaných štúdiách je porovnateľná s placebovou skupinou.

Pri hodnotení rizika oproti prínosu v preventívnej prevencii kardiovaskulárnych príhod aspirínom u žien nie je jednoznačný názor. Sú správy o zníženej účinnosti aspirínu u žien v porovnaní s mužmi v prevencii infarktu myokardu (25). Príčiny určitých pohlavných rozdielov pri antiagregačnej terapii aspirínom nie sú objasnené, jedným z vysvetlení môže byť aj nedostatok relevantných údajov, pretože ženy sú menej ochotné sa zúčastňovať klinických štúdií, ako o tom diskutuje práca z posledného obdobia (26).

Úspešnosť antiagregačnej preventívnej farmakoterapie komplikujú okrem farmakodynamikkej aspirínovej rezistencie (18) aj iné faktory, z ktorých je na prvom mieste je non-compliance

pacientov v dôsledku neadekvátnej percepcie rizika lieku v porovnaní s prínosom. V rámci pilotných štúdií hodnotenia percepcie rizika a compliance sme zistili, že v priemere 10,1 % našich respondentov zo súboru lekárov, ktorí sa zúčastnili ankety, muselo prerušiť antiagregačnú liečbu u svojich pacientov kvôli nežiaducim účinkom lieku. Stále diskutovanou je otázka dlhodobého podávania aspirínu pacientom nad 70 rokov, u ktorých je známe vysoké riziko NÚ (nežiaducich účinkov) z oblasti horného GIT (gastrointestinálneho traktu). Celkovo 70 % lekárov považuje podávanie aspirínu u tejto populácii rizikových pacientov za opodstatnené, zatiaľ čo 30 % sa prikláňa k názoru, že riziko liečby tu prevažuje nad očakávaným benefitom. Až 68 % respondentov sa vo svojej praxi stretlo s klinicky hodnoteným zlyhaním aspirínovej prevencie. Výsledky ankety uvádza tabuľka 2.

Ako vnímajú riziko aspirínu v celkovom kontexte preventívnej farmakoterapie v kardiologických indikáciách účastníci sympózií v rámci edukačného programu SACCME (Slovenská akreditácia kontinuálneho medicínskeho vzdelávania) ilustrujú grafy. Väčšinu účastníkov týchto podujatí tvorili všeobecní lekári pre dospelých (obrázok 1).

Na porovnanie uvádzame aj výsledky dotazníkovej štúdie na súbore pacientov s aspirínovou preventívnou terapiou pre diagnózu periférneho artériového ochorenia (obrázok 2). Pacienti podľa získaných výsledkov pilotnej štúdie pokladajú riziko anopyrínu za nízke.

Ako zvyšovať bezpečnosť preventívnej farmakoterapie antitrombotikami

Prezentované výsledky, ktoré boli cielene vybrané z viacerých štúdií nemajú ambíciu kom-

pletného dôkazného materiálu, čo ani nebol zámer článku, ale majú prispieť k diskusii ako zvýšiť efektivitu antitrombotickej preventívnej terapie najjednoduchšou cestou. Vedomosť o riziku lieku, percepcia rizika farmakoterapie mala by byť podnetom nielen ku kvalifikovanému preskripcnému rozhodnutiu lekára, ale má potom aj racionálne usmerňovať klinické monitorovanie dlhodobej preventívnej terapie. Na druhej strane u pacienta interpretácia rizika lieku v danom prostredí lekárom aj lekárnikom pomáha zvyšovať všeobecne nízku adhérenciu k preventívnej terapii. Adekvátna percepcia rizika farmakoterapie antitrombotikami predstavuje nielen dôležitú súčasť systému farmakovigilancie vzhľadom na prioritný problém kardiovaskulárnej mortality, ale má aj iné aspekty na zlepšenie komunikácie lekárov s pacientmi a naopak. Predovšetkým závisí od stupňa informovanosti, vzdelania poskytovateľov zdravotníckej starostlivosti, ale aj pacientov, a samozrejme závisí aj od množstva ďalších modifikujúcich faktorov (28, 29, 30). Môže sa hodnotiť tak z pohľadu odbornej, ako i laickej verejnosti. Neprimerané zdôrazňovanie rizika aspirínu a jemu podobných liečiv podobne aj podceňovanie znižuje adhérenciu k liečbe na strane pacienta a rovnako neprispieva k racionálnemu preskripcnému rozhodnutiu lekára.

Najjednoduchšou cestou zvyšovania efektívnosti stále zostáva zvyšovanie informovanosti cieľným vzdelávaním poskytovateľov zdravotnej starostlivosti a nepodceňovať vzdelávací proces pacientov.

Práca bola podporená grantom VEGA 1292/05.

Literatúra

1. Antithrombotic Trialists Collaboration 2002: Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002; 324: 71–86.

- Bhatt DL Intensifying Platelet Inhibition-Navigating between Scilla and Charybdis, *N Engl J Med* 2007; 257: 2078–2081.
- Cohen M. Edit. Antithrombotic therapy in cardiovascular patients. *Am J Cardiol CME series* 2005.
- <http://Medscape.com/viewarticle/2007>.
- Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, a spol. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2007; 357: 2001–2015.
- COMMIT Collaborative group, *Lancet* 2005; 366: 201–206.
- Wang TH, Bhatt DL, Fox KA, et al. An analysis of mortality rates with dual antiplatelet therapy in the primary prevention population the CHARISMA trial. *Eu Heart J* 2007; DOI: 10.1093/eurheartj/ehm274.
- Serebruany VL. Aggressive antiplatelet strategies: time to reconsidered *Eu Heart J* 2007; DOI: 10.1093/eurheartj/ehm274.
- Chew DP, Bhatt DL, Sapp S, Topol EJ. Increased mortality with oral platelet glykoprotein IIb/IIIa antagonists: a metaanalysis of phase III multicenter trials. *Circulation* 2001; 103: 201–206.
- WAVE trial investigators: Oral anticoagulant and antiplatelet therapy and peripheral artery disease. *N Engl J Med* 2007; 357: 217–227.
- Moler ER Editorial, Atherothrombosis-Wave goodbye to combined anticoagulation and antiplatelet therapy? *N Engl J Med*; 357: 293–296.
- Paty I, et al. Neutralisation by avoiding of anticoagulant activity of biotinylated idraparinux the first reversible long acting anticoagulant. *Congress of Haemostasis* 2007, 10 July.
- Reynolds H. *Arch Internat Med* 2007; 167: 2054–2060.
- Rybár I, Masarik P, Rovenský J, Hlísta M, Hyrdel R, Kriška M. Incidencia symptomatických gastrointestinálnych vredov, gastrointestinálneho krvácania a perforácie vo vzťahu k liečbe nesteroidovými analgetikami. *Rheumatológia*. 2007; 21: 77–81.
- Elwood P, Baigent C. Aspirin for everyone older than 50? *BMJ* 2005, 330 (7505): 1440–1443.
- Nelson MR, Liew D, Betram M, et al. Epidemiological modelling of routine use of low dose aspirin for the primary prevention of coronary heart disease and stroke in those aged ≥ 70 . *BMJ* 2005; 330 (7503): 1306.

Ďalšia literatúra u autora a na webe.

*Článok je prevzatý z Klin Farmakol Farm
2008; 22 (1): 11-14.*

prof. MUDr. Milan Kriška, DrSc.
Farmakologický ústav LF UK
Sasinkova 4, 813 72 Bratislava
milan.kriska@fmed.uniba.sk



Bez prekážok do budúcnosti!

**Zyllt – kvalita, účinnosť
a bezpečnosť hodná Vašej dôvery.**

Skrátená informácia o lieku

Zyllt 75 mg, klopidogrel, 28 a 84 filmom obalených tabliet
Terapeutické indikácie: Klopidogrel je indikovaný na prevenciu aterosklerotických príhod u dospelých. U pacientov po infarkte myokardu, po ischemickej náhlej cievnnej príhode alebo s diagnostikovaným periférnym arteriálnym ochorením. U pacientov s akútnym koronárnym syndrómom: akútny koronárny syndróm bez elevácie ST segmentu vrátane pacientov podrobených zavedeniu stentu po perkutánnom koronárnom zákroku, v kombinácii s kyselinou acetylsalicylovou akútny infarkt myokardu s eleváciou ST segmentu v kombinácii s ASA u farmakologicky liečených pacientov vhodných pre trombolytickú liečbu. Dávkovanie a spôsob podávania: Klopidogrel sa má užívať v jednej dennej dávke 75 mg s jedlom alebo nalačno. Akútny koronárny syndróm bez elevácie ST segmentum: ako jedna denná dávka 75 mg iniciovaná nasycovacou dávkou 300 mg. Akútny infarkt myokardu s eleváciou ST segmentu: klopidogrel sa musí podávať ako jedna denná dávka 75 mg iniciovaná nasycovacou dávkou 300 mg, v kombinácii s ASA a s trombolitikami alebo

bez nich. U pacientov starších ako 75 rokov musí byť liečba klopidogrelom iniciovaná bez nasycovacej dávky. Kontraindikácie: precitlivosť na klopidogrel alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok, ťažké poškodenie pečene, aktívne patologické krvácanie ako napríklad peptický vred alebo intrakraniálna hemoragia. Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní: klopidogrel sa musí podávať s opatnosťou u pacientov so zvýšeným rizikom krvácania po úrazoch, po chirurgických zákrokoch. Ak je u pacienta plánovaný chirurgický zákrok a užívanie antiagregačného lieku je dočasne nežiaduce, sú nedostatkové. Klopidogrel sa musí používať u pacientov s poškodením funkcie obličiek s opatnosťou. Zyllt obsahuje laktózu. Liekové a iné interakcie: súčasné podávanie klopidogrelu a perorálnych antikoagulantov sa neodporúča. Gravidita a laktácia: užívanie sa v rámci bezpečnostných opatrení počas tehotenstva a laktácie sa neodporúča. Nežiaduce účinky časte: krvácanie, hematóm, epistaxa, gastrointestinálne krvácanie, hnačka, abdominálna bolesť, dyspepsia, modrina. Držiteľ rozhodnutia o registrácii: KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovensko. Dátum revízie textu: október 2009. Liek na vnútorné použitie. Vydaj lieku je viazaný na lekársky predpis. Pred predpísaním si pozorne prečítajte úplnú informáciu o lieku (SPC). Určené pre odbornú verejnosť.

Úplnú informáciu o lieku získate na adrese:

Krka Slovensko, s.r.o., Moyzesová 4, 814 05 Bratislava, Tel. (02) 571 04 501, Fax (02) 571 04 502, www.krka.sk