

# Sledování účinku antiagregační terapie v sekundární prevenci ischemické cévní mozkové příhody

MUDr. Adel Shudeiwa<sup>1</sup>, doc. MUDr. Ivanka Vlachová<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Neurologické oddělení, Nemocnice Třebíč

<sup>2</sup>Neurologická klinika Lékařské fakulty Univerzity Palackého a Fakultní nemocnice Olomouc

Antiagregační terapie v sekundární prevenci u nemocných zejména s nekardioembolickými cévními mozkovými příhodami má zásadní význam. Vědomi si rizika nežádoucích účinků zejména kombinací antiagregačních léků, nepříznivých interakcí s další medikací i případné rezistence na jednotlivá antiagregancia jsme povinni volit nejen individuální přístup, ale také zvolenou antiagregační terapii monitorovat klinicky i laboratorně. V naší studii jsme sledovali soubor 79 (58 mužů) nemocných po ischemické cévní mozkové příhodě či tranzitorním ischemickém ataku, kteří byli hospitalizováni na Neurologickém oddělení nemocnice v Třebíči v letech 2008–2011. V podmínkách pracoviště jsme zvolili iniciálně po příhodě antiagregaci kyselinou acetylsalicylovou v dávce 100, respektive 200 mg ASA. Nemocní byli sledováni klinicky i laboratorně v pravidelných intervalech po dobu 12 měsíců. V průběhu sledování bylo nutné provést úpravu medikace celkem u 7 pacientů.

**Klíčová slova:** cévní mozková příhoda, monitorování, antiagregační terapie.

## Monitoring the effect of antiplatelet therapy for secondary prevention of ischemic stroke

Antiplatelet therapy for secondary prevention in patients with mainly vascular non-cardioembolic strokes is essential. Aware of the risk of side effects especially the combination of antiplatelet drugs, adverse interactions with other medications and possible resistance to various antiplatelet agents, we are obliged to choose not only an individual approach, but also selected antiplatelet therapy monitored with both clinical and laboratory. In our study, we investigated a group of 79 (58 males) patients after ischemic stroke or transient ischemic attack who were hospitalized in the Neurology department of the hospital in Třebíč in 2008–2011. In terms of work, we chose initially after the accident antiaggregation acetylsalicylic acid at a dose of 100 or 200 mg ASA. Patients were monitored for clinical and laboratory at regular intervals for 12 months. During the monitoring was necessary to adjust the medication in a total of 7 patients.

**Key words:** stroke, monitoring, antiplatelet therapy.

Vask. med., 2014, 6(1): 35–38

## Seznam zkratk

CMP – cévní mozková příhoda

iCMP – ischemická cévní mozková příhoda

ASA – kyselina salicylová

AA – kyselina arachidonová

ANP – anopyrin

TIA – tranzitorní ischemická ataka

CT – počítačová tomografie

UZ – ultrazvukové vyšetření

ED – efektivní dávka

ND – neúčinná dávka

SP – sekundární prevence

CPG – Clopidogrel

AGX – Aggrenox

m/r – měsíc/rok

a infarkt myokardu. U takřka 25 % nemocných se jedná o recidivu iCMP a zde sekundární prevence (SP) hraje velmi důležitou roli (2). Podstatnou částí SP u nekardioembolických iCMP je antiagregační terapie, která inhibuje schopnost trombocytů ke shlukování. Tohoto účelu lze dosáhnout přímým působením na antiagregační proces nebo regulací mechanismů, které přímo zasahují do shlukování trombocytů (3, 4).

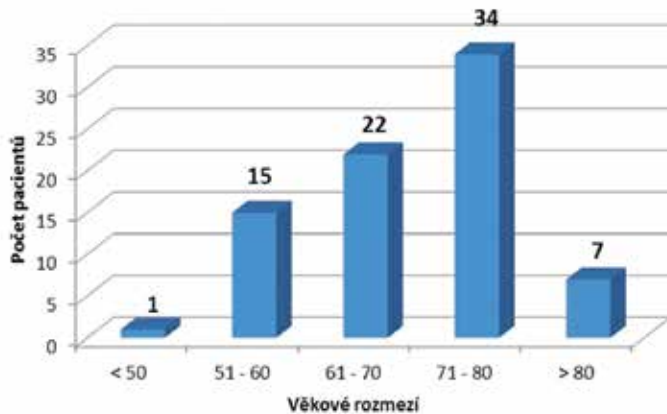
Cílem SP je minimalizovat riziko vzniku recidivy iCMP. Významným aspektem jsou pravidelné kontroly klinického stavu pacientů, sledování, kontrola a terapie obecných rizikových faktorů iCMP (hypertenze, DM, hyperlipoproteinémie, dietní opatření, kouření, abúzus alkoholu), neinvazivní monitorování postižených přívodných mozkových tepen (ultrazvuk, CT, MR, angiografie), specifická prevence recidivy iCMP (indikace k antiagregační, antikoagulační terapii, chirurgická či intervenční terapie onemocnění přívodných mozkových tepen).

V současné době dle doporučení ESO z roku 2008 má být podávána kombinace kyseliny acetylsalicylové (ASA) a dipyridamolu nebo Clopidogrelu v monoterapii. Toto doporučení vychází z poznatku, že kombinace ASA (38–300 mg/den) a dipyridamolu (200 mg s prodlouženým uvolňováním

podávaného 2x denně) snižuje riziko iCMP ve srovnání s monoterapií ASA (5–9). Clopidogrel může být účinnější u vysoce rizikových pacientů s vysokou pravděpodobností vzniku recidivy nekardioembolické iCMP/TIA (10). U pacientů s rozvojem iCMP během antiagregační terapie je doporučeno znovu posoudit patofyziologii a rizikové faktory. Měly by být také hledány alternativní příčiny vzniku iCMP. Mohou být zváženy alternativní terapeutické strategie: ponechat beze změny, změna na jiné antiagregancium, přidat další antiagregační preparát nebo použít perorální antikoagulaci (3). O účinnosti samotné ASA jsou k dispozici velmi rozsáhlé a přesvědčivé důkazy o jeho účinnosti a prospěšnosti, a to zejména v sekundární prevenci. Podle publikovaných metaanalýz vede ASA u pacientů se symptomatickou kardiovaskulární nemocí k významné redukci výskytu infarktu myokardu (IM), cévní mozkové příhody (CMP) i úmrtí (11, 12). Léčba ASA je tradičním lékem, ekonomicky nenáročným, s relativně malým množstvím nežádoucích účinků při použití nízké dávky a s jasně prokázanou účinností v sekundární prevenci. V současné době se antiagregační terapie volí individuálně podle míry rizikových faktorů, komorbidit a snášenlivosti terapie.

## Úvod

Ischemická cévní mozková příhoda (iCMP) je onemocněním, které se vyznačuje z dlouhodobého časového horizontu ve vyspělých zemích světa vysokou incidencí a četností recidiv (1). Recidiva iCMP postihne 2 % nemocných do 7. dne, 4 % do 30. dne, 12 % do 1 roku a 30 % do 5 let od jejího vzniku. Pravděpodobnost recidivy iCMP zvyšuje především vyšší věk, diabetes mellitus, hypertenze, chlopněná vada, srdeční insuficience

**Graf 1.** Věkové rozmezí pacientů (n = 79)

## Rizikové faktory vzniku iCMP

**Arteriální hypertenze.** Antihypertenzivní léčba snižuje riziko recidivy iCMP o 24 %, nezávisle na typu CMP a výši krevního tlaku. Cílové hodnoty krevního tlaku by měly směřovat k normálním hodnotám (120/80 mmHg). U nemocných s uzávěry nebo významnými zúženými krkavic bychom pro riziko vzniku CMP při náhlém snížení měli postupovat se zvýšenou opatrností (14).

**Diabetes mellitus.** Diabetes mellitus představuje rizikový faktor pro první výskyt iCMP. Do současnosti je malý počet studií, které prokázaly asociaci diabetu k recidivě iCMP, jejichž odhad je přibližně 9 %. Mnohé směrnice doporučují kontrolu glykémie a krevního tlaku u pacientů s diabetem, kteří prodělali iCMP nebo TIA. Terapie se řídí obecnými zásadami, tedy režimovým opatřením a kompenzací diabetu dietou a farmakologicky (14).

**Hypercholesterolemie.** Rozsáhlé epidemiologické studie ukazují významný vztah mezi zvýšenou hladinou celkového cholesterolu nebo LDL cholesterolu a vyšším rizikem vzniku iCMP. Jiné studie prokázaly spojitost mezi vysokou hladinou triglyceridů, nízkou hodnotou HDL cholesterolu a iCMP (14).

**Kouření.** Kouření je nezávislým rizikovým faktorem u iCMP s narůstající četností v celosvětové populaci, což významně zvyšuje riziko vzniku iCMP nebo TIA. V rámci sekundární prevence je nutnost kouření zanechat (14).

**Konzumace alkoholu.** Chronická konzumace velkého množství alkoholu patří také k významným rizikovým faktorům. Jedna kohortová studie prokázala signifikantní zvýšení recidivy iCMP u pacientů, kteří v minulosti užívali nadměrně alkohol. Toto užívání souvisí s inzulinovou rezistencí a metabolickým syndromem (14).

**Obezita.** Obezita definovaná BMI nad 30 kg/m<sup>2</sup> je nezávislým rizikovým faktorem pro vznik iCMP, za přítomnosti diabetu a arteriální hypertenze. Žádná studie dosud neprokázala snížení rizika

vzniku iCMP při cíleném hubnutí. Statiny ve studiích SPARCL (Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels) a He-art Protection Study snížily riziko recidivy CMP o 16–24 %. Proto je tato terapie po CMP indikovaná (3, 15).

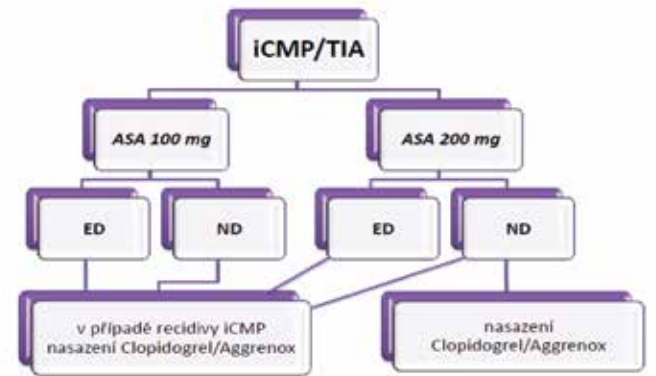
**Metabolický syndrom.** Prevalence metabolického onemocnění u pacientů s iCMP je 40–50 %. Studie potvrdily asociaci mezi metabolickým syndromem a první příhodou, jedna studie zjistila i souvztažnost se vznikem recidivy iCMP. Pacienti s tímto syndromem mají vyšší riziko vzniku diabetu, kardiovaskulárního onemocnění (14).

## Rezistence na ASA – klinická versus laboratorní

Rezistence na ASA je termín, jenž je používán pro označení několika různých fenoménů, a to neschopnosti ASA:

1. zabránit vzniku trombotické komplikace (tzv. klinická rezistence),
2. způsobit prodloužení času krvácivosti (laboratorní rezistence),
3. vyvolat redukcii destičkových funkcí při jednom či více z testů agregace trombocytů prováděných in vitro (laboratorní rezistence),
4. redukovat produkci TXA<sub>2</sub> závislé na COX-1 (laboratorní rezistence) (16–19). Laboratorní rezistence odráží spíše různou míru individuální senzitivity na účinek ASA. U nemocných s cerebrovaskulárním postižením a po prodělané CMP je pak aspirinová rezistence zjišťována v 5–60 % a u pacientů s ischemickou chorobou dolních končetin v 9–65 % (20).

Pravděpodobně nejčastější příčinou rezistence na ASA je nedostatečná compliance – to dokazují například studie, v nichž byla původně zjištěná rezistence „korigována“ po observovaném podávání ASA či po in vitro přidání ASA ke krevním vzorkům (10, 14). V praxi je zřejmě častou příčinou i interference s jinými léky, a to zejména s jinými nesteroidními antiflogistiky

**Graf 2.** Strategie antiagregační léčby a případné úpravy léku

Legenda ke grafu: iCMP – ischemická cévní mozková příhoda; TIA – tranzitorní ischemická ataka; ASA – kyselina acetylsalicylová; ND – neúčinná dávka; ED – efektivní dávka

(ibuprofen, indometacin, naproxen). Dochází zde k farmakodynamické interakci díky kompetici těchto léků s ASA o aktivní část COX-1, následkem toho je znemožněna ireverzibilní acetylace COX-1 ASA. Tato interakce nebyla pozorována po selektivních COX-2 inhibitech (18, 19).

## Cíl práce

Cílem naší práce bylo prospektivní klinické i laboratorní sledování účinnosti antiagregační terapie v průběhu 12 měsíců od akutní fáze onemocnění. Monitorování efektivní dávky (ED) ASA či stanovení neúčinné dávky (ND) s nutností změny antiagregační léčby a sledování počtu a příčin případných recidiv. Stanovili jsme si dílčí cíle:

1. monitorování ED, ND na ASA (Anopyrin) v dávce 100 mg a 200 mg a sledování ED Clopidogrelu a Aggrenoxu u pacientů s laboratorně verifikovanou ND ASA 100 a 200 mg nebo prokázanou recidivou nekardioembolické iCMP,
2. cílem bylo sledování četnosti recidivy iCMP nebo TIA v průběhu antiagregační terapie.

## Metodika práce

**Soubor pacientů.** V našem sledovaném souboru bylo 79 nemocných (58 mužů) ve věku 49–87 let (průměrný věk 68 let; SD ± 9,62), kteří byli přijati k hospitalizaci na Neurologické oddělení Nemocnice v Třebíči v letech 2008–2011, ve 22 případech s diagnostikovanou TIA a v 57 případech iCMP, které bylo verifikováno CT mozku. Vyloučeni ze studie byli pacienti s prokázaným kardioembolickým iktem nebo s recidivou TIA/iCMP.

K diagnostice kardioembolických iktů jsme provedli komplexní kardiologické vyšetření, které zahrnovalo jícnovou echokardiografii a EKG Holter a vyloučili jsme pacienty s prokázanou fibrilací síní. Všichni pacienti po seznámení s průběhem studie podepsali informovaný souhlas.

**Tabulka 1.** Četnost pacientů u jednotlivých měření

Četnost pacientů u jednotlivých měření	1. měření (po 3 týdnech od nasazení ASA)	2. měření (po 3 měsících od 1. měření)	3. měření (po 6 měsících od 1. měření)	4. měření (po 12 měsících od 1. měření)
Pacienti se 100 mg ASA	61	52	43	48
Pacienti s 200 mg ASA	18	17	9	7

Legenda k tabulce: ASA – kyselina acetylsalicylová

**Obrázek 1.** Agregometr Apact 2 (BioVendor, USA)

Doporučení ESO z roku 2008 nedoporučují jako první volbu nasazení ASA, ale vzhledem k podmínkám našeho pracoviště jsme zvolili prvotní terapii Anopyrinem v rámci SP u 61 pacientů s dávkou 100 mg, kteří neměli indikovanou žádnou antiagregační léčbu před příhodou a u 18 pacientů s dávkou 200 mg. Tuto dávku jsme zvolili v případech, kdy pacienti již byli léčeni Anopyrinem 100 mg před příhodou (z důvodu ischemické choroby srdce) a došlo u nich první atace iCMP nebo TIA.

**Metodika měření.** Tři týdny po zahájení terapie ASA (Anopyrin 100 mg a 200 mg) jsme provedli první měření účinné ED. Následující tři měření byla provedena dle časového schématu (tabulka 1). Ke zhodnocení účinné ED ASA a Aggrenoxu jsme zvolili standardizovaný laboratorní test agregace trombocytů (PLT) pomocí induktoru agregace kyselinou arachidonovou (AA). Hranice ke stanovení hodnoty ED a ND je 25 %. Byla stanovena na podkladě standardizovaného laboratorního protokolu Hematologického oddělení Nemocnice Třebíč. Rozmezí 0–25 % je hodnotou ED.

K testování účinné ED Clopidogrelu jsme zvolili standardizovaný laboratorní test agregace trombocytů (PLT) pomocí induktoru agregace adenosinofosfát (ADP). Hodnotíme maximální dosaženou agregaci v %, v případě desagregace hodnotíme desagregaci v poměru dosažené agregace. Při aplikaci ADP 50  $\mu\text{mol/l}$  je ED stanovena v rozmezí 48–70 %, při aplikaci ADP 100  $\mu\text{mol/l}$  je ED v rozmezí 54–90 %.

#### Odběr krve a zpracování krevního vzorku.

Pro testování účinné ED jsme provedli odběr 9 ml žilní krve z nezatažené paže u lačného pacienta do zkumavky s 1 ml 0,016 mol/l citrátu sodného.

První centrifugací (přístroj Centrifuga MRW 223) jsme připravili plazmu PRP (bohatá na trombocyty), změřili jsme hodnoty PLT. Následně jsme napipetovali 200  $\mu\text{l}$  PRP a nastavili měřicí kanál na optimální optickou hustotu (0 % agregace). Druhou centrifugací jsme připravili plazmu PPP (bez přítomnosti trombocytů) a provedli měření PLT na analyzátoru krevních elementů (přístroj Coulter HmX), pipetovali jsme 200  $\mu\text{l}$  PPP a nastavili měřicí kanál na minimální optickou hustotu (100 % agregace). U testu agregace trombocytů jsme aplikovali induktor kyseliny arachidonové (testování ED ASA a Aggrenoxu) a ADP (testování Clopidogrelu). K procesu agregace byl použit přístroj Agregometr Apact 2 (obrázek 1). Výsledkem bylo grafické znázornění ve formě agregační křivky, ze které jsme vyhodnotili % dosažené agregace.

Pokud výsledky měření ukázaly agregační křivku nad 25% a tudíž ND u pacientů s ASA 100 mg, indikovali jsme zvýšení dávky ASA 200 mg. U pacientů s prvotním nasazením ASA 200 mg jsme tuto situaci hodnotili jako rezistenci a pro změnu jsme zvolili antiagregační lék Clopidogrel 75 mg v dávce 1x denně. V případě zjištění účinné ED s výskytem recidivy iCMP/TIA, byly pacientům nasazeny Aggrenox podávaný 2x denně. Numerická data výsledků měření byla následně zpracována v programu Microsoft Office Excel 2010.

#### Výsledky práce

Prvním cílem bylo monitorování ED ASA (Anopyrin v dávce 100 mg a 200 mg) a sledování jeho případné rezistence nebo neúčinnosti dávky. V průběhu laboratorního monitorování ED antiagregační terapie byla nutná úprava léku u 7 pacientů (tabulka 2). Po třech týdnech od prodělání iCMP/TIA jsme provedli **1. měření** a byla zjištěna efektivní dávka ASA 100 mg (Anopyrin) u 57 pacientů z celkového počtu 61. U zbývajících 4 pacientů, kde účinnost 100 mg ASA nebyla potvrzena, jsme dávku ASA navýšili na 200 mg. U 17 pacientů s iniciální dávkou ASA 200 mg jsme zjistili účinnost antiagregace, u 1 pacienta tato dávka nebyla účinná, z tohoto důvodů jsme usoudili, že se jedná o rezistenci na ASA, a proto mu byl indikován Clopidogrel podávaný 1x denně.

Analýza **2. měření** prokázala efektivní dávku ASA 100 mg u 50 pacientů, u třech pacientů i po zvýšení dávky ANP ze 100 mg na 200 mg nedošlo k potvrzení ED (rezistence na ASA). Z tohoto důvodu byl pacientům indikován Clopidogrel. U pacientů ve skupině s nasazením ASA 200 mg byla zjištěna ED u 17 pacientů, v jednom případě se pacient nedostavil k vyšetření.

Výsledky **3. měření** potvrdily u 43 pacientů ED ASA 100 mg, nebyla zjištěna u žádného ND, 18 pacientů se k vyšetření nedostavilo. U pacientů ve skupině s nasazením ASA 200 mg byla zjištěna účinná ED u 9 pacientů, 9 pacientů se nedostavilo k vyšetření.

Analýzou **4. měření** jsme zjistili u 48 pacientů s dávkou ASA 100 mg její ED, shodně jako u 3. měření jsme nepozorovali u žádného pacienta ND. 13 pacientů se nedostavilo k vyšetření. U pacientů ve skupině s nasazením ASA 200 mg byla zjištěna účinná ED u všech 7 pacientů, kteří se dostavili k vyšetření.

Důležitým aspektem efektivity antiagregační terapie je četnost recidivy iCMP nebo TIA. Druhým cílem bylo sledování četnosti recidiv nekardioembolické TIA/iCMP v průběhu 12 měsíců od nasazení antiagregační terapie. V naší studii došlo u 2 pacientů ve skupině ASA 100 mg k recidivě iCMP do 12 měsíců i přes laboratorní zjištění ED ASA 100 mg. Ve skupině pacientů s prvotním nasazením ASA 200 mg se nevyskytla žádná recidiva v průběhu 12měsíčního monitorování antiagregační terapie.

#### Diskuze

Naše studie se zabývala 12měsíčním monitorováním ED ASA 100 a 200 mg a v případě zjištění ND změnit antiagregační terapii (Clopidogrel, Aggrenox) a prospektivně sledovat účinnost léčby. Tuto strategii pro studii jsme však zvolili v podmínkách našeho pracoviště ještě v období před uvedením doporučení ESO v roce 2008. Dalším důvodem byly také finanční náklady, jelikož Anopyrin byl cenově výhodnější oproti jiným preparátům, např. Clopidogrel nebo Aggrenox. Bylo s ní provedeno nejvíce klinických studií, je relativně bezpečná a velmi levná. Sledování účinnosti této terapie sledováním testů agregace může napomáhat optimálnímu léčebnému režimu antiagregancii. I přes menší soubor pacientů jsme zjistili, že dávka ASA 100 mg je efektivní proti výskytu recidivy. Nižší počet pacientů, jejich nedostatečná compliance k laboratornímu vyšetření a vyšší cena testu agregace může limitovat výsledky naší studie. Otázkou však zůstává nedostatečná compliance pacientů, kteří se z jakýchkoliv důvodů k vyšetření nedostavili, a tudíž nemůžeme ověřit, zda jejich indikovaná antiagregační terapie



splňuje svůj účel. Co se týče výskytu recidivy iCMP u dvou pacientů i přes zjištění účinné ED ASA 100 mg, můžeme hypotetizovat několik možných faktorů, které mohly přispět k této události. U pacientů v sekundární prevenci mohlo dojít k nedostatečně kontrolované dyslipidémii, hypertenzi nebo abúzu nikotinu, které podněcují protrombogenní stav a inhibují účinnost antiagregační terapie.

Významným faktorem, který může kvalitu SP ovlivnit je ND nebo rezistence k ASA, která může být laboratorní nebo klinická. Příčinami laboratorní rezistence jsou nízké dávky ASA, alternativní aktivace destiček (stimulace kolagenem, adenosindifosfátem a jiné). V naší studii jsme zjistili tento typ rezistence během ročního sledování ED ASA 100 mg u 4 pacientů a 1 pacienta s ASA 200 mg v prvních 3 měsících po iCMP. Klinická rezistence k ASA je volně definována výskytem recidivy CMP nebo TIA při preventivní léčbě dostatečnou dávkou ASA. U dvou pacientů z celkového počtu 79 pacientů došlo k recidivě iCMP i přes opakovaně prokázanou ED ASA 100 mg. Při rezistenci k ASA je nutné přejít na alternativní protidestičkovou léčbu. Nejobvyklejší používané schéma bylo v ČR v době před zveřejněním ESO 2008 200 mg ASA denně první 2–4 dny po akutní příhodě s následným dlouhodobým (trvalým) podáváním 100 mg ASA denně (2). Toto schéma jsme v podmínkách našeho pracoviště aplikovali na celý zkoumaný soubor. Podle mých zkušeností je optimální nasazení Clopidogrelu po první atace iCMP, jelikož v průběhu sledování došlo k minimálnímu zjištění ND, rezistence a minimálních nežádoucích účinků, například oproti Aggrenoxu (například bolesti hlavy). Dalším pozitivem Clopidogrelu je minimalizace recidivy iCMP/TIA u pacientů s vyšším výskytem rizikových faktorů.

## Závěr

Tento článek je zaměřen na hodnocení účinnosti antiagregační terapie laboratorní metodou testu agregace trombocytů. Je velmi důležité a podstatné, zda indikované antiagregační léky v daných dávkách dostatečně zajišťují ochranu proti recidivě TIA/iCMP v rámci sekundární prevence. Významným faktorem je také zjištění možné laboratorní rezistence na ASA, kterou lze laboratorně z krevního vzorku potvrdit opakovanými odběry a následně indikovat změnu terapie dle platných guidelines ESO 2008, 2009. Tento argument přispívá k doporučení provádět laboratorní monitorování pomocí testů agregace na dané preparáty a vedou k cílenému dávkování či změně terapie u pacientů s TIA/iCMP a tím je možno předcházet nežádoucím účinkům zvolených léků a recidivě mozkových příhod. Dle našeho názoru musíme však postupovat individuálně a mít na

**Tabulka 2.** Přehled individuálních změn terapie u pacientů s ND ASA

Pacienti ASA 100 (mg)	iCMP	1. měření	2. měření	3. měření	4. měření	recidiva iCMP	první změna terapie	druhá změna terapie
	m/r	m/r	m/r	m/r	m/r	m/r	m/r	m/r
1	10/2009	11/2009	2/2010	5/2010	11/2010	2/2010	2/2010	
		ED ASA 100	ED ASA 100	ED AGX	ED AGX		AGX	
2	1/2009	2/2009	5/2009	8/2009	2/2010		2/2009	5/2009
		ND ASA 100	ND ASA 200	ED CPG	ED CPG		ASA 200	CPG
3	2/2010	3/2010	6/2010	9/2010	3/2011	5/2010	5/2010	
		ED ASA 100	ED AGX	ED AGX	ED AGX		AGX	
4	10/2009	11/2009	2/2010	5/2010	11/2010		11/2009	2/2010
		ND ASA 100	ND ASA 200	ED CPG	ED CPG		ASA 200	CPG
5	11/2008	12/2008	3/2009	6/2009	12/2009		12/2008	3/2009
		ND ASA 100	ND ASA 200	ED CPG	ED CPG		ASA 200	CPG
6	1/2011	2/2011	5/2011	8/2011	2/2012		2/2011	
		ND ASA 100	ED ASA 200	ED ASA 200	ND ASA 200		ASA 200	
<b>Pacienti ASA 200 (mg)</b>								
7	2/2011	3/2011	6/2011	9/2011	3/2012		3/2011	
		ND ASA 200	ED CPG	ED CPG	ED CPG		CPG	

Legenda k tabulce: m/r – měsíc/rok; ED – efektivní dávka; ND – neúčinná dávka; ASA – kyselina acetylsalicylová; AGX – aggrenox; CPG – clopidogrel; iCMP – ischemická cévní mozková příhoda

zřeteli i ostatní medikaci a rizikové faktory nemocného, abychom zamezili nežádoucím účinkům podané léčby. Významným faktorem je compliance pacientů k dané léčbě a pravidelné sledování pacientů neurologem. Sledování účinků antiagregační terapie považujeme za přínosnou, jelikož můžeme zjistit, zda pacient odpovídá na terapii nebo musíme změnit terapii a tím minimalizovat vznik recidivy iCMP/TIA. Měly by být hledány alternativní příčiny iktu a zvláště u těchto pacientů je mandatorní konzistentní management rizikových faktorů. Mohou být zváženy alternativní terapeutické strategie: ponechat beze změny, změna na jiné antiagregancium, přidat další antiagregancium nebo použít perorální antikoagulaci (3).

## Literatura

- Rosamond W, Flegal K, Furie K, et al. Heart disease and stroke statistics – 2008 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation*. 2008;117:e25–e146.
- Kalina M, et al. *Cévní mozková příhoda v medicínské praxi*. Praha: Triton; 2008: 232.
- 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.
- Algra A, van Gijn J. Aspirin at any dose above 30 mg offers only modest protection after cerebral ischaemia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1996;60:197–199.
- 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(1–2):1–13.
- Halkes PH, van Gijn J, Kappelle LJ, Koudstaal PJ, Algra A. ESPRIT Study Group. Aspirin plus dipyridamole versus aspirin alone after cerebral ischaemia of arterial origin (ESPRIT): randomised controlled trial. *Lancet*. 2006;367(9523):1665–73.
- CAST-Collaborative – Group. CAST: randomised placebo-controlled trial of early aspirin use in 20000 patients with acute ischaemic stroke. *Lancet*. 1997;349:1641–1649.

8. Rödén-Jülig A, Britton M, Malmkvist K, et al. Aspirin in the prevention of progressing stroke: a randomized controlled study. *J Intern*. 2003;254:584–590.

9. Hradec J. Antiagregancia v sekundární prevenci cévních mozkových příhod [online]. *Remedia*. 2009 Available from: <http://www.remmedia.cz>.

10. Bhatt DL, Fox KA, Hacke W, Berger PB, Black HR, Boden WE, et al. CHARISMA Investigators. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *Engl J Med*. 2006;354(16):1706–17.

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

12. Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration, Baigent C, Blackwell L, et al. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet*. 2009;373:1849.

13. Cheng X, Chen WH, Simon DI. Aspirin resistance or variable response or both? *Am J Cardiol*. 2006;20,98(10A):11N–17N.

14. Lambert M. AHA/ASA Guidelines on Prevention of Recurrent Stroke. *American Family Physician*. 2011;83(8):993–1001.

15. Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan A, et al. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med*. 2006;355:549–559.

16. Cattaneo M. Resistance to antiplatelet drugs: molecular mechanisms and laboratory detection. *J Thromb Haemost*. 2007;5(Suppl 1):230–237.

17. Cheng X, Chen WH, Simon DI. Aspirin resistance or variable response or both? *Am J Cardiol*. 2006;20,98(10A):11N–17N.

18. Patrono C, Baigent C, Hirsh J, Roth G. American College of Chest Physicians. Antiplatelet drugs: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. 8th ed. *Chest*. 2008;133(6 Suppl):1995–2335.

19. Angiolillo DJ. Variability in responsiveness to oral antiplatelet therapy. *Am J Cardiol*. 2009;2,103(3 Suppl):27A–34A.

20. Zimmermann N, Hohlfield T. Clinical implications of aspirin resistance. *Thromb Haemost*. 2008;100(3):379–390.

## MUDr. Adel Shudeiwa

Neurologické oddělení  
Nemocnice Třebíč  
Purkyňovo nám. 2, 674 01 Třebíč  
shudeiwa@email.cz

