

Antiagregacijska terapija u sekundarnoj prevenciji moždanog udara

Antiplatelet Therapy in Secondary Prevention of Stroke

ZLATKO TRKANJEC

Klinika za neurologiju Kliničke bolnice „Sestre milosrdnice“, Vinogradska 29, Zagreb

SAŽETAK Sekundarna prevencija obuhvaća liječenje i rehabilitaciju bolesnika koji su preboljeli moždani udar ili tranzitornu ishemijsku ataku (TIA) te identificiranje i liječenje osoba s vrlo visokim rizikom od nastanka moždanog udara kako bi se on spriječio. Sekundarnom prevencijom može se produžiti ukupno preživljavanje, poboljšati kvaliteta života, smanjiti potreba za kirurškim zahvatima te smanjiti učestalost budućih moždanih udara i TIA-e. U sekundarnoj prevenciji ishemijskoga moždanog udara najčešće se od antiagregacijskih lijekova propisuje acetilsalicilna kiselina (ASK). Ona inhibira ciklooksigenazu i tako sprečava sintezu tromboksana A_2 (TXA_2) u trombocitima, ali i sintezu prostaciklina (PGI_2) u endotelnim stanicama te tako smanjuje agregaciju trombocita i učestalost kardiovaskularnih i cerebrovaskularnih bolesti. Primjenom ASK prosječno se smanjuje relativni rizik od vaskularnih incidenata oko četvrtine (25%). ASK u svakoj dozi višoj od 50 mg/dan smanjuje rizik od moždanog udara, a više doze povezane su s povećanom učestalošću nuspojava ASK (krvarenje iz probavnog trakta, probavne smetnje, žgaravica, mučnina, povraćanje). Od svih antiagregacijskih lijekova dostupnih na tržištu najjeftiniji je ASK te je u sekundarnoj prevenciji moždanog udara najisplativiji. Međutim, antiagregacijsku terapiju treba prilagoditi svakomu pojedinom bolesniku.

KLJUČNE RIJEČI: moždani udar, tranzitorna ishemijska ataka, antiagregacijska terapija, acetilsalicilna kiselina

SUMMARY Secondary prevention includes treatment and rehabilitation of patients who have had a stroke or transient ischemic attack (TIA), and the identification and treatment of people at a very high risk for stroke. Secondary prevention may prolong the overall survival, improve the quality of life, and reduce the need for surgery and the incidence of recurrent stroke and TIA. In the secondary prevention of ischemic stroke, the most commonly prescribed antiplatelet drug is acetylsalicylic acid (ASA). ASA inhibits cyclooxygenase, thus preventing the synthesis of thromboxane A_2 (TXA_2) in platelets and that of prostacyclin (PGI_2) in endothelial cells, and consequently lowers platelet aggregation and reduces the incidence of cardiovascular and cerebrovascular diseases. Therefore ASA reduces the average relative risk for vascular events by approximately 25%. ASA, administered in any dose greater than 50 mg/day, reduces the risk of stroke, while higher doses are associated with an increased incidence of ASA side-effects (gastrointestinal bleeding, indigestion, heartburn, nausea, vomiting). Out of all antiplatelet drugs available on the market, ASA is the least expensive and therefore the most cost effective drug in secondary prevention of stroke. However, antiplatelet therapy should be individualized for each patient.

KEY WORDS: stroke, transient ischemic attack, antiplatelet therapy, acetylsalicylic acid

Uvod



Premda su posljednjih godina razvijeni terapijski postupci kojima se može smanjiti oštećenje mozga nastalo ishemijskim moždanim udarom (tromboliza), prevencija je i nadalje najučinkovitija strategija u pristupu zbrinjavanju moždanog udara.

U većini zapadnih zemalja zabilježen je znatan pad smrtnosti od moždanog udara u posljednjim desetljećima. U Sjedinjenim Američkim Državama smrtnost od moždanog udara smanjena je za 60% od početka sedamdesetih do kraja devedesetih godina prošlog stoljeća. Smatra se da je taj trend postignut gotovo jedino modificiranjem faktora rizika od nastanka moždanog udara. Pokazalo se da se možda-

ni udar može spriječiti, kao i da se može smanjiti rizik od njegova recidiva (1 – 7).

Sekundarna prevencija moždanog udara

Sekundarna prevencija znači liječenje i rehabilitaciju bolesnika koji su preboljeli moždani udar ili tranzitornu ishemijsku ataku (TIA) kako bi se spriječili ponovni moždani udar ili TIA. Sekundarnu prevenciju čine i identificiranje i liječenje osoba s vrlo visokim rizikom od nastanka moždanog udara kako bi se spriječio njegov nastanak. Sekundarnom prevencijom može se produžiti ukupno preživljavanje, poboljšati kvaliteta života, smanjiti potreba za kirurškim zahvatima te smanjiti učestalost budućih moždanih uda-

ra. Sekundarna prevencija obuhvaća: (1) promjenu načina života: prestanak pušenja, povećanje fizičke aktivnosti, smanjivanje tjelesne mase, promjenu prehrane, (2) liječenje popratnih bolesti koje su čimbenici rizika: povišeni krvni tlak, šećerna bolest, povišene masnoće u krvi, srčane bolesti i fibrilacija atrijske, (3) kirurške intervencije, npr. endarterektomija te (4) propisivanje lijekova u sekundarnoj prevenciji. Prve tri mjere mogu se provoditi samo u nekih bolesnika, a četvrta u svih bolesnika (1, 2).

Drugim riječima, sekundarna prevencija moždanog udara može se sažeti u prvih pet slova abecede:

A: antiagregacijska i/ili antikoagulantna terapija (varfarin ili novi antikoagulantni lijekovi – NOAC)

B: *blood pressure* – lijekovi za snižavanje krvnog tlaka

C: prestanak pušenja cigareta, snižavanje kolesterola, zahvati na karotidnim arterijama

D: regulacija dijabetesa, dijeta

E: *exercise* – tjelovježba.

Lijekovi u sekundarnoj prevenciji ishemijskoga moždanog udara

U sekundarnoj prevenciji ishemijskoga moždanog udara najčešće se propisuju antiagregacijski lijekovi: acetylsalicilna kiselina (ASK), tiklopidin, klopidogrel i dipiridamol. Acetylsalicilna kiselina upotrebljava se više od 115 godina te je najbolje proučen lijek u sekundarnoj prevenciji moždanog udara (3).

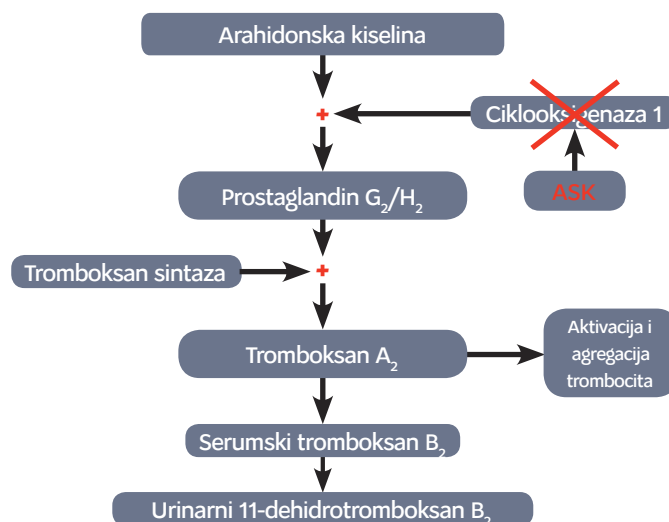
Acetylsalicilna kiselina

ASK je slaba kiselina. Prestaje biti ionizirana i vrlo brzo se apsorbira u kiseloj želudanoj okolini. U crijevu gdje je pH viši, pa je ASK ionizirana, slabije se apsorbira. Kod uzimanja visokih doza ASK može doći do kristalizacije pa se ASK sporije apsorbira. 50 – 80% salicilne kiseline vezano je na proteine plazme, međutim, vezanje na njih ovisi o koncentraciji, tako da kod viših koncentracija dolazi do zasićenja mjesta vezanja za proteine plazme, što ostavlja više slobodne salicilne kiseline i dovodi do povećane toksičnosti. Volumen distribucije salicilne kiseline iznosi 0,1 – 0,2 l/kg, a acidoza povećava volumen distribucije (8, 9).

Oko 80% salicilne kiseline metabolizira se konjugiranjem s glicinom i glukuronatima u mikrosomskim enzimima jetre (3). Kod visokih doza salicilata metabolički se putovi zasiću te se salicilati metaboliziraju kinetikom nultog reda, što može povećati toksičnost. Salicilati se izlučuju uglavnom bubrezima pretežno u obliku metabolita. Kod niskih doza svi metabolički i ekskrecijski putovi slijede kinetiku prvog reda i poluvrijeme eliminacije iznosi 2,0 – 4,5 sati. Međutim, kod visokih doza poluvrijeme eliminacije može narasti čak na 15 – 30 sati. Izlučivanje salicilata iznimno je ovisno o kiselosti mokraće, tako da se ono može povećati 10 – 20 puta kada pH mokraće iznosi 5 – 8 (8 – 10).

ASK ima antiinflamatorno, antipiretsko i analgetsko djelovanje i zbog tih se djelovanja široko primjenjivala gotovo cijelo stoljeće (3). Sedamdesetih godina prošlog stoljeća prof. Peter Sleight na Zavodu za kardiovaskularnu medicinu Sveučilišta u Oxfordu započeo je istraživati ulogu ASK u prevenciji kardiovaskularnih bolesti. Uslijedila su brojna klinička istraživanja koja su nedvojbeno dokazala da ASK ima povoljan učinak u sekundarnoj prevenciji kardiovaskularnih i cerebrovaskularnih bolesti. Nalazi istraživanja pokazali su da ASK inhibira ciklooksigenazu (COX-1) i tako sprečava sintezu trombokšana A_2 (TXA₂) u trombocitima, ali i sintezu prostaciklina (PGI₂) u endotelnim stanicama te tako smanjuje agregaciju trombocita i učestalost kardiovaskularnih i cerebrovaskularnih bolesti (slika 1) (1 – 3, 11).

SLIKA 1. Mehanizam djelovanja ASK



Acetylsalicilna kiselina u sekundarnoj prevenciji moždanog udara

U brojnim kliničkim istraživanjima ispitivane su doze ASK od 50 do 1200 mg na dan i sve su pokazale povoljan učinak u sekundarnoj prevenciji moždanog udara, ali se uočilo da su više doze povezane s većim rizikom od nuspojava. Suradna grupa ispitivača za antiagregacijske lijekove objavila je pregled svih kontroliranih kliničkih studija u prevenciji vaskularnih incidenata objavljenih do ožujka 1990. godine. Zaključeno je da je primjenom antiagregacijskih lijekova prosječno smanjenje rizika od svih vaskularnih incidenata iznosilo 22%, a prosječno smanjenje rizika od moždanog udara 23%. Većina studija bila je o ASK i njihovi su nalazi najviše pridonijeli tom smanjenju. Primjenom ASK prosječno je smanjen relativni rizik od vaskularnih incidenata za 20 – 28% (12 – 15).

Suradna grupa ispitivača za antiagregacijske lijekove objavila je 2002. godine novu metaanalizu 287 studija koje su uključivale 135.000 bolesnika u usporedbi s kontrolnom skupinom i 77.000 bolesnika u usporedbi s drugačijom antiagregacijskom terapijom. ASK je bio proučavan u najviše

studija, najčešće u dozama od 75 do 150 mg koje su bile jednako učinkovite kao i više doze. Zaključeno je da je antiagregacijska terapija (poglavito ASK) učinkovita u prevenciji kardiovaskularnih i cerebrovaskularnih ishoda u bolesnika s povišenim rizikom te da smanjuje rizik od ponovnog događaja za 22 – 30%, u prosjeku oko četvrtine. Niske doze ASK (75 – 100 mg) jednako su učinkovite kao i više doze, ali više su doze povezane s većim rizikom od nuspojava (12). Klinička su istraživanja pokazala da i ASK ima blag, ali statistički i klinički znatan učinak u terapiji akutnog ishemijskog moždanog udara u dozi od 300 mg na dan. Pretpostavlja se da su niske doze ASK učinkovitije od srednjih i visokih jer djeluju uglavnom na sintezu tromboksana A₂ u trombocitima, a ne djeluju u tolikoj mjeri na sintezu prostaciklina u stanicama endotela. Izgleda da ASK u svakoj dozi višoj od 50 mg/dan smanjuje rizik od moždanog udara, a više doze povezane su s povećanom učestalošću nuspojava ASK (krvarenje iz probavnog trakta, probavne smetnje, žgaravica, mučnina, povraćanje) (16).

Donedavno se dvojilo o optimalnoj dozi ASK jer su u različitim kliničkim ispitivanjima upotrebljavane doze u rasponu od 50 mg/dan do 1200 mg/dan. U ispitivanju UK-TIA nije nađena razlika između srednjih (300 mg/dan) i visokih doza (1200 mg/dan) ASK (8). U nizozemskom ispitivanju TIA nije nađena razlika između niske doze (30 mg/dan) i srednje doze (283 mg/dan) (9), a i ispitivanje SALT pokazalo je učinkovitost doze ASK od 75 mg (10). Dakle, nalazi su pokazali da ASK u bilo kojoj dozi višoj od 50 mg/dan smanjuje rizik od vaskularnih incidenata za otprilike petinu. Međutim, pri višim dozama učestalost nuspojava ASK (krvarenje iz gastrointestinalnog trakta, probavne smetnje, žgaravica, mučnina, povraćanje) znatno se povećava. Stoga bi u prevenciji ishemijskoga moždanog udara trebalo propisivati niže doze ASK (75 – 150 mg/dan) (16).

Kombinacija antiagregacijskih lijekova u prevenciji moždanog udara

U novije vrijeme postavila se pretpostavka da bi kombinacija različitih antiagregacijskih lijekova zbog različitog mehanizma njihova djelovanja mogla biti učinkovitija od primjene pojedinih lijekova. U studijama ESPS1 (17), ESPS2 (18) i ESPRIT (19) pokazano je da je kombinacija ASK i sporo otpuštajućeg dipiridamola učinkovitija od primjene samo ASK ili samo dipiridamola. U *European Stroke Prevention Study* (ESPS-1) kombinacija ASK u dozi od 990 mg/dan i dipiridamola u dozi od 225 mg/dan dovela je do relativnog smanjenja rizika od nastanka moždanog udara za 38%. *European Stroke Prevention Study 2* (ESPS-2) pokazala je relativno smanjenje rizika od nastanka moždanog udara od 18% za ASK u dozi od 2 x 25 mg/dan, 16% za dipiridamol u dozi od 2 x 200 mg/dan i 37% za kombinaciju ASK + dipiridamol (2 x 25 + 2 x 200 mg/dan). U studiji ESPRIT bolesnici

su primali ASK (30 – 325 mg/dan, srednja doza iznosila je 75 mg) s dipiridamolom (2 x 200 mg/dan) ili bez njega. Nakon 3,5 godina praćenja u skupini koja je primala dipiridamol smanjen je rizik od ukupne smrtnosti od vaskularnih bolesti, moždanog udara i infarkta miokarda za 20%.

Nalazi studije MATCH pokazali su da dodavanjem ASK klopidogrelu nije postignuta znatna razlika u smanjenju vaskularnih događaja, a u skupini bolesnika koja je primala ASK i klopidogrel zabilježena je veća učestalost krvarenja (20).

Također, u novijoj studiji CHARISMA pokazano je da kombinacija klopidogrela i ASK nije učinkovitija od same ASK u prevenciji infarkta miokarda, moždanog udara ili ukupne smrtnosti od vaskularnih bolesti, a učestalost krvarenja bila je veća u grupi koja je primala klopidogrel i ASK (21).

Nuspojave ASK

Osnovna nuspojava ASK je povećana mogućnost krvarenja. Također, ASK može uzrokovati i produženo krvarenje nakon kirurških zahvata. Učestalost težih krvarenja, koja zahtijevaju da bolesnik primi transfuziju ili treba biti hospitaliziran, ovisi o dozi lijeka jer više doze povećavaju mogućnost gastrointestinalnih nuspojava, npr. indigestije, žgaravice, mučnine i povraćanja (3, 22). Više doze ASK mogu uzrokovati prolazni tinitus, a najopasnija nuspojava jest Reyeov sindrom (23). U manjem broju bolesnika uzimanje ASK može uzrokovati simptome koji odgovaraju alergijskoj reakciji, a može dovesti i do oticanja tkiva, pa čak i do angioedema, pogotovo ako se ASK uzima s drugim nesteroidnim antiupalnim lijekovima. ASK može uzrokovati hiperkaliemiju jer blokadom sinteze prostaglandina uzrokuje hipoaldosteronizam, međutim, to je u stanju normalne bubrežne funkcije iznimno rijetko (3, 10). Također, ASK može povećati rizik od cerebralnih mikrokrvarenja vidljivih na MR snimkama mozga (24).

ASK pokazuje znatne interakcije s drugim lijekovima, npr. s acetazolamidom i alkoholom s kojima povećava rizik od gastrointestinalnog krvarenja. Osim toga ASK može istisnuti brojne lijekove s njihova mjesta vezanja na proteine plazme, npr. antidijabetike tolbutamid i klorpropamid, varfarin, metotreksat, fenitoin, probenecid, valproat te druge nesteroidne antireumatike, a kortikosteroidi mogu sniziti koncentraciju ASK. Ibuprofen može smanjiti antiagregacijsko djelovanje ASK, a aktivnost spironolaktone može biti smanjena uzimanjem ASK. ASK se također natječe s penicilinom G za renalnu tubularnu sekreciju, a može i inhibirati apsorpciju vitamina C (3, 10).

U nekih bolesnika ASK nema tako snažan učinak na agregaciju trombocita kao u ostalih, što je poznato kao rezistencija na ASK. Neke studije pokazuju da su žene sklonije rezistenciji na ASK, a jedna je studija pokazala da je 28% bolesnika rezistentno na ASK.

Kako izabrati antiagregacijski lijek u sekundarnoj prevenciji moždanog udara?

Na odluku o izboru antiagregacijskog lijeka utječu mnogi čimbenici kao što su popratne bolesti, nuspojave i cijena. Najjeftiniji lijek je onaj koji je najduže na tržištu, tj. ASK. Međutim, podaci o većoj učinkovitosti kombinacije dipiridamola i ASK govore u prilog izboru te kombinacije, koja, iako je skuplja od ASK, dugoročno može biti isplativija. Klopidoogrel je prihvatljiv u bolesnika koji ne podnose ASK. Po svemu sudeći, antiagregacijske lijekove u sekundarnoj prevenciji moždanog udara treba primjenjivati dokle god postoji rizik od nastanka moždanog udara, tj. doživotno. Tada se postavlja i pitanje cijene lijekova. Od svih antiagregacijskih lijekova dostupnih na tržištu najjeftiniji je ASK te je u sekundarnoj prevenciji moždanog udara najisplativiji. Međutim, kao i u svim ostalim terapijskim odlukama, antiagregacijsku terapiju treba prilagoditi svakomu pojedinom bolesniku.

ZAKLJUČAK

Na kraju, ne može se ne spomenuti da je u posljednje vrijeme bilo mnogo kliničkih istraživanja koja su pokušavala dokazati bolju učinkovitost raznih novih lijekova od ASK u sekundarnoj prevenciji moždanog udara.

Najnovija je bila studija PERFORM koja je uspoređivala terutroban s ASK. Međutim, nakon interim analize koja nije pokazala znatniju učinkovitost terutrobana u usporedbi s ASK voditelji studije zaključili su: *In a worldwide perspective, ASA remains the gold standard antiplatelet drug for secondary stroke prevention in view of its efficacy, tolerance, and cost* – „ASK ostaje zlatni standard antiagregacijske terapije u sekundarnoj prevenciji moždanog udara glede njegove učinkovitosti, podnošljivosti i cijene“ (25).

LITERATURA

- Demarin V, Lovrenčić-Huzjan A, Šerić V i sur. Croatian society for neurovascular disorders and Croatian stroke society. Recommendations for stroke management. *Acta Clin Croat* 2001;40:127–54.
- Demarin V, Lovrenčić-Huzjan A, Trkanjec Z i sur. Recommendations for Stroke Management 2006 Update. *Acta Clin Croat* 2006;45:219–85.
- Trkanjec Z, Demarin V. Antiplatelet therapy in secondary prevention of stroke. *Acta Clin Croat* 1999;38:41–3.
- Sivenius J, Puranen J. Antiplatelet therapy in secondary prevention of stroke. A review of efficacy and tolerability. *CNS Drugs* 1997;8:38–50.
- Sacco RL, Benjamin EJ, Broderick JP i sur. American Heart Association Prevention Conference. IV. Prevention and Rehabilitation of Stroke. *Stroke* 1997;28:1507–17.
- Pearson TA, Blair SN, Daniels SR i sur. AHA Guidelines for Primary Prevention of Cardiovascular Disease and Stroke: 2002 Update: Consensus Panel Guide to Comprehensive Risk Reduction for Adult Patients without Coronary or Other Atherosclerotic Vascular Diseases. American Heart Association Science Advisory and Coordinating Committee. *Circulation* 2002;106:388–91.
- Sacco RL, Adams R, Albers G i sur. Guidelines for Prevention of Stroke in Patients With Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack: a Statement for Healthcare Professionals from the American Heart Association/American Stroke Association Council on Stroke: co-sponsored by the Council on Cardiovascular Radiology and Intervention: the American Academy of Neurology affirms the value of this guideline. *Stroke* 2006;37:577–617.
- Levy G, Tsuchiya T. Salicylate accumulation kinetics in man. *N Engl J Med* 1972 31;287:430–2.
- Prescott LF, Balali-Mood M, Critchley JA, Johnstone AF, Proudfoot AT. Diuresis or urinary alkalinisation for salicylate poisoning? *Br Med J (Clin Res Ed)* 1982;285:1383–6.
- Chyka PA, Erdman AR, Christianson G i sur. Salicylate poisoning: an evidence-based consensus guideline for out-of-hospital management. *Clin Toxicol (Phila)* 2007;45:95–131.
- Tohgi H, Konno S, Tamura K, Kimura B, Kawano K. Effects of low-to-high doses of aspirin on platelet aggregability and metabolites of

- thromboxane A₂ and prostacyclin. *Stroke* 1992;23:1400–3.
12. UK-TIA Study Group: The United Kingdom Transient ischemic Attack (UK-TIA) Aspirin Trial: Final results. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1991;54:1044–54.
 13. The Dutch TIA Trial Study Group: A comparison of two doses of aspirin (30 mg vs. 283 mg a day) in patients after a transient ischemic attack and minor ischemic stroke. *N Engl J Med* 1991;325:1261–6.
 14. SALT Collaborative Group. Swedish aspirin low-dose trial (SALT) of 75 mg aspirin as secondary prophylaxis after cerebrovascular ischemic events. *Lancet* 1987;228:1345–9.
 15. Antiplatelet Trialists' Collaboration: Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy. I. Prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. *Brit Med J* 1994;308:81–106.
 16. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *Brit Med J* 2002;324:71–86.
 17. ESPS Group. The European Stroke Prevention Study. *Stroke* 1990;21:1122–30.
 18. Diener HC, Cunha L, Forbes C i sur. European Stroke Prevention Study 2. Dipyridamole and acetylsalicylic acid in the secondary prevention of stroke. *J Neurol Sci* 1996;142:1–13.
 19. ESPRIT Study Group. Aspirin plus dipyridamole versus aspirin alone after cerebral ischaemia of arterial origin (ESPRIT): randomised controlled trial. *Lancet* 2006;367:1665–73.
 20. Diener HC, Bogousslavsky J, Brass LM i sur. 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;364:331–7.
 21. Bhatt DL, Fox KAA, Hacke W i sur. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med* 2006;354:1706–17.
 22. Sørensen HT, Mellemejaer L, Blot WJ i sur. Risk of upper gastrointestinal bleeding associated with use of low-dose aspirin. *Am J Gastroenterol* 2000;95:2218–24.
 23. Belay ED, Bresee JS, Holman RC i sur. Reye's syndrome in the United States from 1981 through 1997. *N Engl J Med* 1999;340:1377–82.
 24. Vernooij MW, Haag MD, van der Lugt A i sur. Use of antithrombotic drugs and the presence of cerebral microbleeds: the Rotterdam Scan Study. *Arch Neurol*. 2009;66:714–20.
 25. Boussier MG, Amarenco P, Chamorro A i sur. Terutroban versus aspirin in patients with cerebral ischaemic events (PERFORM): a randomised, double-blind, parallel-group trial. *Lancet* 2011;377:2013–22.

**ADRESA ZA DOPIŠIVANJE:**

Prof. dr. sc. Zlatko Trkanjec, dr. med.
specijalist neurolog
Klinika za neurologiju KBC „Sestre milosrdnice“
Vinogradska 29, 10000 Zagreb
e-mail: ztrkanj@gmail.com

PRIMLJENO/RECEIVED:

10. 9. 2015. / September 10, 2015

PRIHVAĆENO/ACCEPTED:

14. 9. 2015. / September 14, 2015

