

Antitrombocyto­vá farmakotromboprofylaxia orgánovovaskulárnych artériových ischemických chorôb pri diabetes mellitus a pri prediabetete

P. Gavorník, A. Dukát, L. Gašpar, D. Meško, J. Gajdošík, M. Wawruch, M. Čaprnda, A. Uhrinová, N. Hučková, L. Gužiková, J. Hodulíková, M. Kováčová, K. Böhmerová-Kusendová, D. Baláž, L. Mistríková, G. Gubo

Súhrn

Antitrombocyto­vá liečba kyselinou acetylsalicylovou (aspirínom) viedla k zásadným pokrokom v prevencii a liečbe orgánovovaskulárnych (kardiovaskulárnych, cerebrovaskulárnych, extremítovaskulárnych, renovaskulárnych, genitovaskulárnych, mezenteriovaskulárnych, bronchopulmovaskulárnych, osteoartromuskulovaskulárnych, okulovaskulárnych, otovaskulárnych a iných) artériových ischemických chorôb. V súčasnosti dostupné antitrombocyto­vé lieky (artériotromboprofylaktiká) však majú určité limitácie, ktoré by mohlo prekonať zlepšenie dávkovacích režimov, použitie kombinácií liekov s pôsobením na rôzne funkcie trombocytov a predovšetkým nové antitrombocyto­vé lieky (nové artériové antitrombotiká) so zreteľnými farmakodynamickými účinkami, ktoré ponúkajú výhody rýchlejšieho nástupu, silnejšieho účinku, prípadne reverzibilného pôsobenia na trombocyty.

Kľúčové slová

orgánovocievne artériové choroby – diabetes mellitus – artériová trombóza – artériotromboprofylaxia – klasické antitrombocyto­vé lieky – nové antitrombocyto­vé lieky

Summary

Antithrombotic pharmaco-thromboprophylaxis of organovascular arterial ischaemic diseases in diabetes mellitus and prediabetes. Antithrombotic therapy with acetylsalicylic acid (aspirin) led to significant progress in the prevention and treatment of organovascular (cardiovascular, cerebrovascular, extremityvascular, renovascular, genitovascular, mesenteriovascular, bronchopulmovascular, osteoarthromusculovascular, oculo­vascular, otovascular and other) arterial ischaemic diseases. However, currently available antithrombotic medicines (arterial thromboprophylactics) have some limitations which might be overcome by improved dosing regimens, using combinations of agents acting on various platelet functions, particularly new antithrombotic medicines (new arterial antithrombotics) with distinct pharmacodynamic effects, offering new advantages, including faster onset of action, greater potency, and reversible effects on the platelets.

Keywords

organovascular arterial diseases – diabetes mellitus – arterial thrombosis – arteriothromboprophylaxis – classic antiplatelet drugs – new antiplatelet agents

ÚVOD

Trombóza je intravitálne zrážanie krvi v cievach (intravaskulárna trombóza; angiotrombóza) alebo v srdci (intra­kardiálna trombóza; kardiotrombóza). Angiotrombóza, ktorá vzniká v artériách, sa nazýva **artériová trombóza**, pri uvoľnení trombu a jeho pohybe do periférnejších, distálnejších častí tepnového systému sa hovorí o **artériovej tromboembólii (ATE); artériovej**

tromboembolickej chorobe (ATECH).

Angiotrombóza, ktorá vzniká v malých cievach, sa nazýva presnejšie **mikrovaskulárna trombóza; mikroangiopatická trombóza** [1–116]. Akútne trombotické a tromboembolické orgánovovaskulárne komplikácie patria k hlavným príčinám vysokej vaskulárnej morbidity a mortality – **angiopandémia tretieho milénia** [1]. Na rozdiel od vénovej trombózy [2,17,68] sa

v etiopatogenéze artériovej tromboembólie zúčastňujú predovšetkým trombocyty a dysfunkcia endotelu [1,3]. Treba zdôrazniť, že dysfunkcia endotelu a aktivácia trombocytov majú ústredný význam aj pri vzniku a progresii všetkých stenotizujúco-obliterujúcich artériových chorôb, vrátane/nielen aterosklerózy. Artériová trombóza a vazospazmus (vazokonstrikcia) sú dva hlavné dynamické faktory akútnej instabilnej arté-

riovej stenózy (obštrukcie) a príslušných orgánovovaskulárnych akútnych instabilných ischemických chorôb (syndrónov) [1]. Z toho vyplýva, že antitrombocytové lieky (predtým nepresne nazývané aj ako antiagreganciá) by mali mať nielen antitrombogénne, ale aj angioprotektívne (vaskuloprotektívne) účinky [1–14,47,52]. Racionálna angioprotektívna liečba by mala byť čo najúčinnnejšie nielen antitrombogénna, ale aj endotelnormofunkčná, antilipidogénna, antiproliferatívna a mala by eliminovať, alebo aspoň redukovat' všetky vaskulárne rizikové faktory, predovšetkým angiometabolický syndróm X [100,102,106,108,114], diabetes mellitus [56,80,85,86,89,96,97,99–102,114–116], trombofilné stavy [1–110], artériovú hypertenziu [73], dyslipidémie [93,107], fajčenie [1,65,67], telesnú inaktivitu [1,37,56,60,61,65,75,78,89,97,101], obezitu [48,61,65,106,108,116] a ďalšie.

Udržiavanie trombocytov v neaktívnom (pokojovom) stave v cirkulujúcej krvi je jednou z mnohých funkcií **endotelu (endotelových buniek ciev)**, ktoré produkujú antiagregačne pôsobiaci prostacyklín (PGI1) a oxid dusnatý (NO) a na svojom povrchu exprimujú ADPázu, ktorá štiepi ADP na AMP. Pri porušení integrity cievneho endotelu adherujú trombocyty na kolagén obnaženého subendotelového tkaniva prostredníctvom adhezívneho proteínu – von Willebrandovho faktora (vWF), ktorý sa viaže na špecifický membránový glykoproteín Ib-IX (GPIb-IX) trombocytu a sám má receptor pre kolagén. Okrem kolagénu aktivujú trombocyty ďalšie agonisty: trombín sa viaže na receptory aktivované proteázami (Protease Activated Receptors) PAR1 a PAR4; ADP na špecifické receptory pre ADP: P2X1, P2Y1 a P2Y12. Táto väzba prostredníctvom párových G proteínov spúšťa proces intracelulárnych signálov, vedúcich k viacerým na seba naväzujúcim procesom: aktivácia membránovej fosfolipázy A2 a uvoľnenie kyseliny arachidónovej (AA), ktorá za účasti dvoch enzýmov – cyklooxygenázy (COX1) a tromboxán-syn-

tetázy (TS) – konvertuje na tromboxán A2 (TXA2), látku, ktorá má vazokonstriktorický, proagregačný a mitogénny účinok; zvýšenie koncentrácie vnútrobunkového Ca^{2+} ; aktivácia myozínkinázy; uvoľnenie obsahu trombocytových granúl; zmena tvaru trombocytov a konformačné zmeny glykoproteínu IIb/IIIa (GPIIb/IIIa) s aktiváciou väzobných miest pre fibrinogén a vWF [4]. Molekulovým základom agregácie trombocytov je premostenie GPIIb/IIIa receptorov susedných trombocytov fibrinogénom. Agregáciu amplifikuje väzba endogénneho ADP uvoľneného z delta granúl na receptory P2X1, P2Y1 a P2Y12 a väzba v trombocytoch generovaného TXA2 na tromboxán-prostaglandínový receptor trombocytovej membrány (TP receptor). Kolagén a trombín majú priamy efekt na uvoľnenie granúl, TXA2 a zvýšená koncentrácia intracelulárneho Ca^{2+} zvyšujú priamo expozíciu GPIIb/IIIa. Naopak intracelulárny cAMP, ktorý vzniká z ADP za účasti adenylátcyklázy (AC), pôsobí antiagregačne [15–18,30]. Za patologických okolností môže aktivovať trombocyty celý rad rizikových vaskulárnych faktorov, buď priamo, alebo väčšinou prostredníctvom endotelovej dysfunkcie. Pod názvom **dysfunkcia endotelu (DE)** sa rozumie akákoľvek kvantitatívna a/alebo kvalitatívna zmena jednej funkcie (**selektívna, simplexná endotelová dysfunkcia**), alebo dvoch či viacerých funkcií (**kombinovaná endotelová dysfunkcia**), alebo dokonca všetkých funkcií endotelu (**globálna endotelová dysfunkcia**). Každá z funkcií môže byť porušená čiastočne (**parciálna DE**), rôzneho stupňa, alebo úplne (**totálna DE**). Vzájomné interakcie sú mimoriadne zložité aj z hľadiska etiopatogenézy endotelovej dysfunkcie (**vrodená, primárna a sekundárna endotelová dysfunkcia**) [1,3–14]. Poznanie angiohemostázy je základným predpokladom pre racionálne používanie antitrombocytových liekov pri chorobách artériového a mikrovaskulárneho cievneho systému [1–37]. Jestvuje veľa rôznych testov na sledovanie antitrombocytovej liečby: čas krvácania, meranie agregácie

trombocytov turbimetrickou metódou alebo elektrickou impedančnou metódou, analýza funkcií trombocytov (platelet function analyzer – PFA, rapid platelet function assay – RPFA), určovanie tromboxanu (meraním TXB2 v krvi alebo meraním 11-dehydro-TXB2 v moči), prietoková cytometria, tromboelastografia atď. Na rutinné monitorovanie účinnosti antitrombocytových liekov nie je dostatočne spoľahlivý a vhodný žiaden z dostupných laboratórnych testov a žiadna štúdia doteraz nepotvrdila význam testovania funkcie trombocytov pre adjustáciu dávok [34]. Preto sa monitorovanie antitrombocytovej liečby všeobecne neodporúča [17–19,34,37,52]. O to významnejší je adekvátny klinický internisticko-angiologický manažment [1,37].

KLASICKÉ ANTITROMBOCYTOVÉ LIEKY (KLASICKÉ ARTÉRIOVÉ ANTITROMBOTIKÁ)

Podľa mechanizmov účinku sa klasické antitrombocytové lieky, používané v prevencii a liečbe aterosklerózy (E1), ale aj arteriolosklerózy/arteriolonekrózy (E2), diabetickej makroangiopatie (E3a), diabetickej mikroangiopatie (E3b), Mönckebergovej mediosklerózy/mediosklerózy (E4), arteritíd – vaskulitíd (E5), kompresívnych artériových syndrónov (E6), fibromuskulárnej dysplázie artérií (E7), cystickej degenerácie adventície artérií (E8), artériovej trombózy (E9), artériovej (trombo)embólie (E10), traumatických a posttraumatických arteriopatíí, vrátane angioedému (E11), fyzikálnych arteriopatíí, vrátane angioedému (E12), chemických a toxických arteriopatíí, vrátane angioedému (E13), iatrogénnych oklúzií artérií (E14), disekcie artérií (E15), anomálií priebehu artérií (E16), komplikovanej artériovej aneurizmy (E17), artériovovenej fistuly (E18), ojedinelých cievnych chorôb (rare vascular diseases), orphan diseases (E19), napr. amyloidová vaskulopatia, Fabryho choroba a iných cievnych chorôb, obvykle delia na štyri skupiny [1–110].

Inhibitory cyklooxygenázy (COX1) sú lieky, ktoré inhibujú enzým cyklooxygenázu (COX1) a tým tvorbu trom-

boxanu A2 (TXA2). Antitrombocytová artériotromboprofylaxia **acetylsalicylovou kyselinou – ASK; ASA (aspirínom)** viedla k zásadným pokrokom v prevencii a liečbe orgánovovaskulárnych chorôb – kardiovaskulárnych [1,22,25,26,28,35,38,46,50,53–57,66–69,81–84,113,116], cerebrovaskulárnych [1,40,45,59,74], extremítovaskulárnych (končatinovocievnych) chorôb [1,31,42,44,51,59,60,64,75–78,88,90,95,98,109], vrátane diabetickej nohy [89,99–102,110,114,115], renovaskulárnych [1,59,72,109], genitovaskulárnych [1,105], bronchopulmovaskulárnych [1,103], mezentériovaskulárnych [1,59,75], okulovaskulárnych [1,104] a iných orgánovovaskulárnych artériových ischemických chorôb. Účinok ASK je ireverzibilný a kompletný, už pri pomerne malej dávke (30 mg) zasiahne celú populáciu cirkulujúcich trombocytov a účinok trvá počas celého ich života (7–10 dní). Pri dlhotrvajúcej liečbe je účinná dávka 75–160 (325) mg denne. Pri tejto dávke nie je ovplyvnená cyklooxygenáza (COX2) v monocytoch a makrofágoch, nedochádza k potlačeniu tvorby prostacyklínu v endotelových bunkách, navyše pri vyšších dávkach stúpa aj riziko nežiaducich účinkov, predovšetkým gastrointestinálnych erózií a krvácania. Veľký počet štúdií (prehľad 332 prác je uvedený v 8. vydaní konferencie ACCP) potvrdil asi 25% redukciu relatívneho rizika vaskulárneho úmrtia, čo viedlo k zavedeniu ASK ako štandardného lieku pri primárnej i sekundárnej prevencii artériových stenotizujúco-obliterujúcich chorôb a orgánovovaskulárnych ischemických chorôb [1,17,18,37–39]. V súčasnosti nie je ASK v primárnej prevencii bez dôkazu orgánovovaskulárnej choroby odporúčaná [65]. Dávno diskutovaným problémom je aspirínová rezistencia, fenomén klinickej neúčinnosti (zlyhania ASK v prevencii artériovej trombózy) a/alebo fenomén laboratórnej neúčinnosti ASK (neschopnosť laboratórne dokázať inhibíciu trombocytových funkcií). Vyskytuje sa v rozmedzí 5–45 %, etiopatogenéza je multifaktoriálna. Okrem menšieho podielu farmakokinetických a farmakody-

namických príčin sa všeobecne zdôrazňuje faktor nonkompliance [20,37–39]. V skutočnosti sa za fenoménom zlyhania akejkoľvek vaskulárnej prevencie skrýva s veľkou pravdepodobnosťou komplexný problém endotelovej dysfunkcie, ktorú zatiaľ ani kvantitatívne, ani kvalitatívne štandardne neurčujeme.

Medzi lieky, ktoré reverzibilne inhibujú cyklooxygenázu (COX1) a tým aj tvorbu tromboxanu TX2 (pri ukončení liečby sa obnovuje funkcia trombocytov do 24 hod) patrí **indobufen** (Ibustrin®) 200 mg tbl a **sulfínpyrazon** (Anturan®), ktorý má navyše aj urikozurický efekt [1,21]. **Salsalát** (Disalcid®) je salicylát – dimér kyseliny salicylovej, ktorý u diabetikov typu 2 znižuje aj glykémiiu [71]. U nás nie je registrovaný.

Antagonisty ADP receptorov P2Y12 (tienopyridíny). Tienopyridinové deriváty selektívne inhibujú trombocytový ADP receptor P2Y12, kľúčový pre signálnu aktiváciu, adhéziu a agregáciu trombocytov. Patrí sem **tiklopidín** (Ticlid®) 250 mg tbl; a jeho 6-krát účinnejší novší následník **klopidogrel** (Plavix®) 75 mg tbl, zároveň s menším rizikom nežiaducich účinkov, najmä neutropénie a trombotickej trombocytopenickej purpury (TTP). Inhibícia trombocytov závisí od dávky, pričom účinné potlačenie funkcií sa dosiahne po 2–3 dňoch užívania 500 mg tiklopidínu alebo 75 mg klopidogrelu. Blokáda je ireverzibilná, nie je ovplyvniteľná trombocytovým koncentrátom, funkcia sa upravuje 5–7 dní po vynechaní klopidogrelu. Postupy pre použitie klopidogrelu sa neustále prehodnocujú a inovujú [17,18,22,37–67], keďže ostatné štúdie prinášajú nové výsledky i prekvapenia pri **duálnej antitrombocytovej liečbe** (kombinácia kyselina acetylsalicylová a klopidogrel) [46,52] i pri **tripleťnej antitrombocytovej liečbe** (naviac aj cilostazol alebo antagonista GPIIb/IIIa receptorov) [116] a tiež tripleťnej antitrombotickej liečbe (okrem ASA a klopidogrelu buď warfarín alebo nové perorálne antikoagulačné lieky) [48,52]. **Klopidogrelová rezistencia** sa opisuje u 10–33 % pacientov. Príčinou „sla-

bej odpovede“ na klopidogrel môže byť okrem nedostatočnej dávky, nedostatočnej absorpcie, nonkompliance, variabilnej transformácie lieku na aktívny metabolit (závislej od aktivity cytochrómu P-450–3A4) aj multifaktoriálna patogenéza artériovej endotelovej dysfunkcie a artériovej tromboembólie [37].

Antagonisty receptorov GPIIb/IIIa (aIIb β 3); blokátory trombocytových fibrino-génových receptorov sú treťou skupinou klasických antitrombocytových liekov, ktorej vývoj bol inšpirovaný Glanzmanovou trombasténiou, pri ktorej tento receptor chýba [15–18]. V súčasnosti sa používajú tri lieky na parenterálne intravenózne použitie. **Abciximab** (ReoPro®) je Fab fragment monoklonálnych myších protilátok proti ľudskému glykoproteínu IIb/IIIa. **Eptifibatid** (Integrilin® 0,75 mg; 2 mg/ml amp) je cyklický heptapeptid, obsahujúci sekvenciu Lys-Gly-Asp. **Tirofiban** (Aggrastad®) je nepeptidický tyrozínový derivát s nízkou molekulovou hmotnosťou, ktorého štruktúra napodobňuje sekvenciu Arg-Gly-Asp na molekule fibrinogénu, ktorá zodpovedá za jeho väzbu na receptor GPIIb/IIIa [17,18]. Spolu s nárazovou liečbou klopidogrelom majú svoje miesto v neivazívnej liečbe akútnej cievnych trombotických príhod, najmä v koronárnej oblasti cirkulácie u vysokorizikových osôb [17,22,37,47,52,54,55]. K hlavným nežiaducim účinkom patrí krvácanie a trombocytopenia. V predklinickom sledovaní je Z4A5 [47].

Inhibítory fosfodiesterázy (PDE3) a akcelerátory zvyšovania cAMP v trombocytoch blokádu konverzie cAMP na neaktívny AMP sú štvrtou skupinou klasických artériových antitrombotík. Dipyridamol nemá samotne podávaný lepšie výsledky ako ASK a klopidogrel [17,52]. Kombinovaný liek dipyridamol 200 mg v kombinácii s 25 mg acetylsalicylovej kyseliny (Aggrenox 200/25 mg tbl) sa uprednostňuje pri sekundárnej prevencii náhlych cievnych mozgových ischemických príhod [17,52]. Cilostazol (Pletal®) je chinolínový derivát, inhibujúci fosfodiesterázu (PDE3) a pôsobiaci ako vazodilatátor, má

aj účinok na plazmatické lipidy (znižuje triacylglyceroly a zvyšuje HDL cholesterol). Je schválený americkým FDA už od roku 1999 pre liečbu končatinovocievnej artériovej choroby. Porovnávacia štúdia cilostazolu a pentoxyfylínu, ktoré sú v USA schválené na liečbu končatinovocievnej artériovej choroby, preukázala vyššiu účinnosť cilostazolu [31]. V súčasnosti je cilostazol súčasťou aj tripletnej liečby aj v iných orgánovovaskulárnych oblastiach [38,47,48,52,54,55]. Okrem Veľkej Británie, nie je v Európe cilostazol registrovaný. Triflusal (Disgren®) má napriek štruktúrnej i funkčnej podobnosti s acetylsalicylovou kyselinou, vrátane ireverzibilnej blokády cyklooxygenázy (preferenčne COX-2), viaceru odlišnosť. Jeho hlavný metabolit (kyselina hydroxytrifluorometylbenzoová, HTBA) inhibuje fosfodiesterázu a zvyšuje obsah cAMP v trombocytoch [17,18]. U nás bol deregistrovaný.

Slabšie antitrombocytové antitrombotické účinky majú aj niektoré vazozaktívne lieky, napríklad **naftidrofuryl** (Enelbin 100 ret tbl) blokuje serotonínové receptory typu 5-HT₂; skúša sa sarpogrelat; **molsidomín** (Corvaton 2 mg tbl, Corvaton forte 4 mg tbl, Corvaton retard 8 mg tbl) zvyšuje cGMP v trombocytoch, obdobne ako niektoré vazodilatačné prostanoidy – **alprostadil** (Prostavasin 20 ug amp pro inf; Alprostan 0,1 mg amp pro inf), **treprostinil** (Remodulin 1 mg; 2,5 mg; 5 mg amp) a iné [1,15,17,23,47–52].

NOVÉ ANTITROMBOCYTOVÉ LIEKY (NOVÉ ARTÉRIOVÉ ANTITROMBOTIKÁ)

Vývoj nových antitrombocytových liekov dnes smeruje ku komplexnejšiemu potlačeniu funkcií trombocytov. Podľa mechanizmu účinku sa rozdeľujú do minimálne šiestich skupín.

Inhibítory adhézie trombocytov sa zatiaľ v klinickej praxi nepoužívajú [52]. Možno ich rozdeliť na tri podskupiny [47]: a) **Antagonisty von Willebrandovho faktora (AvWF)** sú väčšinou v II. fáze klinického skúšania (AJW200; ARC1779; ALX-0081; ALX-0681), v predklinickom skúšaní je ARC15105 a 82D6 A3.

b) **Antagonisty receptoru GPVI** nedávno úspešne ukončili I. fázu klinického skúšania. Do tejto podskupiny patrí PR-15 (revacept) a DZ-697b.

c) **Antagonisty receptoru GPIIb**, napríklad h6B4–Fab; GPGP-290; SZ2 sú v predklinickom sledovaní.

Inhibítory TP (tromboxán A₂/prostaglandín H₂) receptorov. Klinické skúšanie vapiprostu sa zastavilo pre neúčinnosť v prevencii artériovej restenózy, novší terutroban (S-18886) je derivát 2-aminotetralínu s prolongovaným účinkom, ktorý v predklinických skúškach ukázal trojaký (antitrombotický, vazodilatačný a antisklerotický) účinok. V súčasnosti prebieha už III. fáza klinického skúšania v sekundárnej prevencii artériovej trombózy [24,52]. V I. fáze je Z-335, v predklinickom sledovaní je BM-573 [47].

Kombinované inhibítory tromboxán-syntetázy a TP receptorov. Takúto kombinovanú inhibíciu spôsobujú dva prípravky. Terbogrel je orálne účinná látka, ktorej klinické skúšanie bolo zastavené v II. fáze pre nežiaduce účinky (bolesti v dolných končatinách). Ridogrel je aminoxyypentanová kyselina, používaná aj v liečbe zápalových črevných chorôb. Pikotamid znižoval kardiovaskulárnu mortalitu u diabetikov a končatinovocievnu artériovú chorobou [111]. V ostatných ACCP odporúčaní nie sú uvedené [17,18].

Inhibítory trombínových (PAR-1, PAR-4) receptorov. Okrem inhibície „proteázami aktivovaných receptorov“ a následnej inhibície agregácie trombocytov, potláčajú aj uvoľnenie a expresiu zápalových mediátorov, čím blokujú účasť zápalu na aterogéneze [25]. SCH 530348 (Voraparax®) – syntetický analóg himbacínu, mal zastavený vývoj v III. fáze klinického skúšania pre vysoký výskyt intrakraniálneho krvácania [25]. E5555 (Atoparax®) je v II. fáze. V predklinickom sledovaní sa ďalšie dve látky tejto skupiny: SCH 205831, SCH 602539 [47].

Nové antagonisty ADP receptorov P2Y₁₂ sú snáď najviac v súčasnosti sle-

dovanou skupinou antitrombocytových liekov.

Ticagrelor (Brilique®) 90 mg tbl je reverzibilný inhibítor indikovaný na prevenciu aterotrombotických príhod u dospelých pacientov s akútnym koronárnym syndrómom (nestabilná angina pectoris, infarkt myokardu bez elevácie ST segmentu (NSTEMI) alebo infarkt myokardu s eleváciou ST segmentu (STEMI)); vrátane farmakologicky liečených pacientov a pacientov, ktorí boli ošetrení perkutánnou koronárnou intervenciou (PCI) alebo aortokoronárnym bypassom (CABG). Liek sa ma začať iniciálnou dávkou 180 mg (dve tablety) a potom sa má pokračovať v dávke jedna tableta 2x denne. Súčasne sa podáva ASA [26,37–39,54,55,112].

Prasugrel (Efient® 5 mg; 10 mg tbl), je ireverzibilný ostatný tienopyridínový derivát, účinnejší než klopido-grel [17,27,28,52,54,55,112], ktorý je indikovaný pri STEMI akútnych koronárných syndrómoch s pokračujúcou ischémiou myokardu (with Ongoing Myocardial Ischemia, OMI, pri primárnej perkutánnej koronárnej intervencii (p-PCI). Súhlas Európskej liekovej agentúry (EMA) vzišiel 18. 12. 2008, v SR je registrovaný od 23. 2. 2009 [27]. Liečba sa zahajuje obvykle jednorazovou nárazovou dávkou 60 mg užitou nalačno a potom sa pokračuje v dávke jedna tableta (10 mg) jedenkrát denne. Pacienti užívajúci tento liek majú tiež denne užívať ASA v dávke 75–325 mg.

V III. fáze klinického skúšania sú aj ďalšie antagonisty receptorov P2Y₁₂, napr. elinogrel (PRT060128) a cangrelor (ARC-69931MX) [26], analóg ATP. Je to selektívny priamy a reverzibilný inhibítor P2Y₁₂ receptora na intravenóvu aplikáciu s rýchlym nástupom účinku a biologickým polčasom 3–5 min. Účinok trvá asi 30 min, čo môže byť výhodou pri perkutánných koronárných intervenciách, vyžadujúcich urgentný chirurgický výkon. V predklinickom skúšaní je BX 667 [47].

Nové perorálne inhibítory GPIIb/IIIa (αIIbβ3) receptorov. Na rozdiel od vysokoúčinných intravenóvných antagonis-

tov GPIIb/IIIa receptorov, štúdie s perorálnymi prípravkami (xemilofiban, orbofiban, sibrafiban, lotrafiban), ktoré zahŕňali asi 40 000 pacientov, neukázali vyššiu účinnosť oproti ASK, ani v kombinácii s ASK nemali vyššiu účinnosť ako placebo. Celkovo sa pozoroval aj vyšší výskyt krvácania [15,47,52].

Účinnosť a bezpečnosť antitrombocytovanej antitrombotickej farmakoarteriotrombopropyfylie má dostatok vedeckých dôkazov pri ateroskleróze (E1), artériovej tromboze (E9) a artériovej systémovej tromboembólii (E10). Pri ostatných stenotizujúco-obliterujúcich artériových cievnych chorobách, zatiaľ spoľahlivé vedecké dôkazy (EBM) chýbajú. Jednou z hlavných príčin insuficientnej etiopatogenetickej vaskulárnej diagnostiky je nedostatočná úroveň edukačných zdrojov (učebníc, monografií, odporúčaní atď.), ktoré zostavujú aj lekári, ktorí žiaľ nikdy nevykonávali klinickú prax v internej medicíne a v angiológii (vaskulárnej medicíne). Okrem monoorgánovomonovaskulárnych chorôb, takmer nič nevieme o účinnosti a bezpečnosti antitrombocytových liekov pri oveľa častejších multiorgánovomonovaskulárnych, monoorgánovomultivaskulárnych a multiorgánovomultivaskulárnych (polyorgánovo-polyvaskulárnych) artériových ischemických chorobách [60,67,108]. Rozdeľovanie cievnych chorôb na „centrálne“ (koronárne) a „periférne“ (nonkoronárne) je terminologickým nezmyslom a nemá žiadne klinické, etiologické, anatomické, patofyziologické (CEAP), ani žiadne iné opodstatnenie.

ANTITROMBOCYTOVÁ LIEČBA KARDIAKA A/ALEBO ANGIAKA V PERIOPERAČNOM OBDOBÍ

Kardiaki a/alebo angiaki tvoria zvláštnu a početnú skupinu pacientov, ktorých optimálny manažment pri nekardiálnych operáciách si vyžiadala, aby Európska kardiologická spoločnosť (ESC) a Európska anestéziologická spoločnosť (ESA) vydala vlastné odporúčania [32]. Osobitným problémom kardiakov/angiakov je antitrombocytová i antikoagulačná pre-

venia/liečba [2,33,68–70], ktorej pokračovanie a/alebo prerušenie treba prísne individuálne dôkladne zvážiť. Zhodnotiť treba najmä riziko perioperačných krvácajúcich komplikácií v porovnaní s perioperačným tromboembolickým rizikom a do úvahy je nutné brať aj silu indikácie antitrombocytovanej antitrombotickej liečby v porovnaní so silou indikácie chirurgického zákroku [17,32].

Pokiaľ ide o **acetylsalicylovú kyselinu**, obava pred perioperačnými hemoragickými komplikáciami vedie v klinickej praxi často k jej vynechaniu (prerušeniu). Metaanalýza viacero štúdií však ukázala, že riziko krvácania je síce pri neprerušenej liečbe 1,5-krát vyššie, ale nevedie k závažným formám hemoragických komplikácií; avšak riziko závažných život ohrozujúcich tromboembolických komplikácií je pri prerušenej liečbe až trikrát vyššie. Preto artériotrombopropyfiliu acetylsalicylovou kyselinou nie je potrebné pred malými chirurgickými alebo endoskopickými operáciami prerušovať. Prerušovať sa má len v prípade, ak riziko krvácania vysoko prevyšuje potenciálny kardiovaskulárny benefit [17,32,68].

Rovnako **klopidogrel** je súčasťou štandardnej duálnej antitrombocytovanej liečby po perkutánnej koronárnej intervencii (PCI) alebo v rámci akútneho koronárneho syndrómu a jeho užívanie by sme nemali prerušovať 12 mesiacov po implantácii stentu. Prerušenie duálnej liečby pred predpokladanou endotelizáciou stentu môže viesť k zvýšenému riziku trombózy stentu. Po predpokladanom skončení endotelizácie stentu sa môže nekardiálna operácia realizovať len pri artériotrombopropyfiliu acetylsalicylovou kyselinou. Chirurgia nutná počas duálnej antitrombocytovanej liečby vyžaduje prísne individuálne zváženie rizika trombózy stentu v porovnaní s rizikom odkladu operácie.

Ak je artériotrombopropyfiliu acetylsalicylovou kyselinou a/alebo klopidogrelom prerušovaná pred elektívnou operáciou, je vhodné lieky vynechať aspoň päť dní (optimálne 10 dní) pred chirurgickou liečbou. Artériotrombo-

propylaxia môže byť znovu začatá po 24 hod od operácie (nasledujúce ráno), ak to dovoľí angiohemostáza. U pacientov, ktorí podstupujú urgentný chirurgický alebo invazívny výkon s potenciálnym excesívnym alebo život ohrozujúcim krvácaním, je namieste perioperačné podanie **transfúzií trombocytov** alebo iných prohemostatických agensov [17,32,35,36].

Pokiaľ ide o antikoagulačnú trombopropylaxiu orálnymi antagonistami vitamínu K (kumaríny) – **warfarín**, alebo novými perorálnymi antikoagulačnými liekmi – **rivaroxaban** (Xarelto®), **apixaban** (Eliquis®), **dabigatran etexilát** (Pradaxa®), riziko perioperačného a postoperačného krvácania je ešte vyššie. Ak je INR (International Normalized Ratio) pod 1,5 je chirurgická liečba bezpečná, ale u pacientov s vysokým rizikom tromboembólie je prerušenie kumarínovej liečby nebezpečné a títo pacienti potrebujú **premostujúcu („bridging“) trombopropylaxiu** nefrakcionovaným heparínom (**UFH**) alebo terapeutické dávky heparínov s nízkou molekulovou hmotnosťou (**LMWH**). Kumaríny vynecháme päť dní pred plánovanou operáciou. Liečbu LMWH alebo UFH potom začíname dva dni po prerušení kumarínov. Posledná dávka LMWH má byť podaná 12 hod pred operáciou (pri podávaní UFH i.v. štyri hodiny pred operáciou) a pokračuje ďalej po operácii až do reštitúcie INR do terapeutickú hladinu po znovuzačatí trombopropylaxie kumarínmi, obvykle jeden alebo dva dni po operácii (záleží na angiohemostáze) [2,17,32–36,53–68].

Pred urgentnou chirurgickou liečbou sa odporúča pacientom užívajúcim antikoagulačnú liečbu chronicky, podanie nízkej dávky **vitamínu K₁** (Kanavit) i.v., ale treba vedieť, že jeho účinok začína najskôr za dve hodiny a maximálny efekt až za 12–16 hod. V prípade potreby rýchlejšieho odbúrania antikoagulačného efektu kumarínov alebo pri difúznom krvácaní bez identifikovateľného zdroja, pri závažnom alebo život ohrozujúcom krvácaní (ŽOK) je indikované i.v. podanie **plazmy** alebo **koncentrátu**

protrombínového komplexu (f. II, f. VII, f. IX, f. X) – ProthrombexTotalTIM4®. Podľa ACCP (2012) je možné podať i **eptacog alfa (rekombinovaný aktivovaný koagulačný faktor VIIa)** – NovoSeven®. Antidótom heparínov je **protamín** (Protamin® ME 1 000 U.I./ml) s pomalým podávaním i.v. [2,17,32,33,35,36,68].

ZÁVER

V súčasnosti dostupné antitrombocytové lieky (artériotrombopropylaktiká) sú účinné v primárnej i sekundárnej artériovej trombopropylaxii nielen kardiovaskulárnych, ale aj cerebrovaskulárnych, extremovaskulárnych, renovaskulárnych, genitovaskulárnych, mezenteriovaskulárnych a iných orgánovovaskulárnych artériových ischemických chorôb. Napriek tomu majú určité limitácie, dané najmä rizikom krvácania a fenoménom rezistencie s recidivami artériovej tromboembólie a akútnych instabilných orgánovovaskulárnych ischemických príhod. Ak nové artériové antitrombotiká zlepšia účinnosť, bezpečnosť a pohodlné dávkovanie, mohlo by to viesť k zmenám súčasných postupov pri artériovej trombopropylaxii. V blízkej budúcnosti však žiadnu radikálnejšiu zmenu, zdá sa, nemožno očakávať. Racionálna angioprotektívna liečba by mala byť čo najúčinnjšie nielen antitrombogénna, ale aj endotelnormofunkčná, antilipidogénna, antiproliferačná a mala by eliminovať, alebo aspoň redukovat', všetky vaskulárne rizikové faktory, predovšetkým angiometabolický syndróm X, diabetes mellitus, trombofilné stavy, artériovú hypertenziu, dyslipidémiu, fajčenie, telesnú inaktivitu a ďalšie. Základom orgánovovaskulárnej prevencie ostávajú nonfarmakopropylaktické imperatívne angioprotektívne (zároveň aj antikarcinogénne) piliere: Nefajčiť! Racionálne jesť a piť! Viac sa aktívne pohybovať (kinezioprevencia)!

Literatúra

- Gavorník P (ed). Všeobecná angiológia. Angiologická propedeutika. Cieвне choroby. 2. vyd. Bratislava: Vydavateľstvo UK 2001: 268.
- Gavorník P. Flebotrombopropylaxia v klinickej praxi. Kardiológia/Cardiology 2010; 19(2): 98–102.

- Gavorník P. Vaskulárna endotelová dysfunkcia – etiopatogenéza, základné diagnostické metódy a liečebné možnosti. Gen Angiol 2002; 2(2): 59–66.
- Gavorník P. Vaskulárna endotelová dysfunkcia – etiopatogenéza, základné diagnostické metódy a liečebné možnosti. Gen Angiol 2002; 2(2): 59–66.
- Morel O, Toti F, Hugel B et al. Procoagulant microparticles: disrupting the vascular equation? Arterioscler Thromb Vasc Biol 2006; 26(12): 2594–2604.
- Pericleous C, Giles I, Rahman A. Are endothelial microparticles potential markers of vascular dysfunction in the antiphospholipid syndrome? Lupus 2009; 18(8): 671–675.
- Kerachian MA, Harvey EJ, Cournoyer D et al. Avascular necrosis of the femoral head: vascular hypotheses. Endothelium 2006; 13(4): 237–244.
- Topaloglu S, Boyaci A, Ayaz S et al. Coagulation, fibrinolytic system activation and Endothelial dysfunction in patients with mitral stenosis and sinus rhythm. Angiology 2007; 58 (1): 85–91.
- Niboshi A, Hamaoka K, Sakata K et al. Endothelial dysfunction in adult patients with a history of Kawasaki disease. Eur J Pediatr 2008; 167(2): 189–196.
- Binotto MA, Maeda NY, Lopez AA. Altered endothelial function following the Fontan procedure. Cardiol Young 2008; 18(1): 70–74.
- Remková A, Kratochvílová H, Ďurina J. Impact of the therapy by renin-angiotensin system targeting antihypertensive agents perindopril versus telmisartan on prothrombotic state in essential hypertension. J Human Hypertens 2008; 22(5): 338–345.
- Prázný M, Ježková J., Horová E et al. Impaired microvascular reactivity and endothelial function in patients with cushing's syndrome: influence of arterial hypertension. Physiol Res 2008; 57(1): 13–22.
- Gross PL, Aird WC. Endothelium and thrombosis. Semin Thromb Hemost 2000; 26(5): 463–478.
- Poderos P. Endothelial dysfunction in the pathogenesis of atherosclerosis. Int Angiol 2002; 21(2): 109–116.
- Michelson AD (ed). Platelets. 2nd ed. San Diego: Elsevier/Academic Press. 2007: 1986.
- Bátorová A. Protidoštičkové lieky – súčasnosť a nové perpektívy. Kardiol prax 2008; 6(2): 79–86.
- Guyatt GH, Akl EA, Crowther M et al. Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed.: American College of Chest Physicians (ACCP) evidence-based clinical practice guidelines. Chest 2012; 141 (Suppl 2): e1S–e801S.
- Hirsh J, Guyatt GH, Albers GW et al. Antithrombotic and thrombolytic therapy: American College of Chest Physicians (ACCP) evidence-based clinical practice guidelines (8th edition). Chest 2008; 133 (Suppl 6): 110S–112S.
- Gachet C, Aleil B. Testing antiplatelet therapy. Eur Heart J 2008; 10 (Suppl): 28–34.
- Kriška M, Rajec J. Aspirínová dilema. Interná med 2008; 8(6): 361–364.
- Uhrinová A, Pišková T. Klinický význam a liečba hyperurikémie pri cievnych chorobách a cievnych poruchách. Prakt Flebol 2007; 16(2): 45–48.
- Hricák V. Aktualizované odporúčania pre používanie klopidogrelu u pacientov s akútnym koronárnym syndrómom, stabilnou angínou pectoris a pri sekundárnej prevencii aterosklerotických príhod. Cardiology 2009; 18(2): 87–90.
- Bates SM, Weitz JI. New antitrombotic drugs. In: Coman RW, Marder VJ, Clowes AW (Eds). Hemostasis and Thrombosis. Basic principles of clinical practice. 5th ed. Lippincott Williams and Wilkins. Philadelphia 2006: 1763–1783.
- Chamorro A. TP receptor antagonism: a new concept in atherothrombosis and stroke prevention. Cerebrovasc Dis 2009; 27 (Suppl 3): 20–27.
- Becker RC, Moliterno DJ, Jennings LK et al. Safety and tolerability of SCH 530348 in patients undergoing non-urgent percutaneous coronary intervention: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase II study. Lancet 2009; 373(9667): 919–928.
- Wallentin L, Becker RC, Budaj A et al. Ticagrelor versus Clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. N Engl J Med 2009; 361(11): 1045–1057.
- Hudec R. Prasugrel (Efient). Interná Med 2009; 9 (Suppl 1): S44 – S45.
- Morrow DA, Wiviott SD, White HD et al. Effect of the novel thienopyridine prasugrel compared with clopidogrel on spontaneous and procedural myocardial infarction in the trial to assess improvement in therapeutic outcomes by optimizing platelet inhibition with prasugrel-thrombolysis in myocardial infarction 38: an application of the classification system from the universal definition of myocardial infarction. Circulation 2009; 119(21): 2758–2764.
- Remková A. Aktuálne otázky antidoštičkovej liečby kyselinou acetylsalicylovou v primárnej a sekundárnej prevencii cievnych ochorení u diabetikov. Interná med 2007; 7(1): 36–39.
- Pecka M, Malý J. Metabolické a aktivačné deje v krevních deštičkách a možnosti jejich inhibice. Vnitř Lék 2009; 55(3): 263–266.
- Dawson DL, Cutler BS, Hiatt WR et al. A comparison of cilostazol and pentoxifylline for treating intermittent claudication. Am J Med 2000; 109(7): 523–530.
- Poldermans D, Bax JJ, Boersma et al. Guidelines for pre-operative cardiac risk assesment and perioperative cardiac management in non-cardiac surgery. The task force for preoperative cardiac risk assesment and perioperative cardiac management in non-cardiac surgery of the European Society of Cardiology (ESC) and endorsed by the European Society of Anaesthesiology (ESA). Eur Heart J 2009; 30(22): 2769–2812.
- De Caterina R, Husted S, Wallentin L et al. Anticoagulants in heart disease: current status and perspectives. Eur Heart J 2007; 28(7): 880–913.
- Gorog DA, Fuster V. Platelet function tests in clinical cardiology: unfulfilled expectations. J Am Coll Cardiol 2013; 61(21): 2115–2129.
- Amin AP, Bachuwar A, Reid KJ et al. Nuisance bleeding with prolonged dual antiplatelet therapy after acute myocardial infarction and its im-

- pact on health status. *J Am Coll Cardiol* 2013; 61(21): 2130–2138.
36. Dauerman HL. The softer side of bleeding. *J Am Coll Cardiol* 2013; 61(21): 2139–2141.
37. Gavorník P. Artériotromboprofylaxia v klinickej praxi. *Cardiology* 2010; 19(4): 293–299.
38. Angiolillo DJ. The evolution of antiplatelet therapy in the treatment of acute coronary syndromes: from aspirin to the present day. *Drugs* 2012; 72(16): 2087–2116.
39. Casado-Arroyo R, Sostres C, Lanás A. Optimizing the use of aspirin for cardiovascular prevention. *Drugs* 2013; 73(8): 803–814.
40. Keating GM. Apixaban: a review of its use for reducing the risk of stroke and systemic embolism in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Drugs* 2013; 73(8): 825–843.
41. Deeks ED. Apixaban: a review of its use in the prevention of venous thromboembolism after knee or hip replacement surgery. *Drugs* 2012; 72(9): 1271–1291.
42. Brass EP. Intermittent claudication: new targets for drug development. *Drugs* 2013; 73(10): 999–1014.
43. Poulsen BK, Grove EL, Husted SE. New oral anticoagulants: a review of the literature with particular emphasis on patients with impaired renal function. *Drugs* 2012; 72(13): 1739–1753.
44. Ali FN, Carman TL. Medical management for chronic atherosclerotic peripheral arterial disease. *Drugs* 2012; 72(16): 2073–2085.
45. Demchuk AM, Bal S. Thrombolytic therapy for acute ischaemic stroke: what can we do to improve outcomes? *Drugs* 2012; 72(14): 1833–1845.
46. Oldgren J, Wallentin L, Alexander JH et al. New oral anticoagulants in addition to single or dual antiplatelet therapy after an acute coronary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J* 2013; 34(22): 1670–1680.
47. Yeung J, Holinstad M. Newer agents in antiplatelet therapy: a review. *J Blood Med* 2012; 3: 33–42.
48. Balta S, Demirkol S, Celik T et al. Triple antiplatelet therapy in obese patients undergoing stent implantation. *Angiology* 2013; 64(7): 559–560.
49. Paraskevas KI, Mikhailidis DP, Roussas N et al. Effect of antiplatelet agents, statins and other drugs on vascular access patency rates. *Angiology* 2012; 63(1): 5–8.
50. Curial M, Nath E, Lang E. Novel antiplatelet agent use for acute coronary syndrom in emergency department: a review. *Cardiol Res Pract* 2013; 127270
51. Wong PF, Chong LY, Stansby G. Antiplatelet therapy to prevent cardiovascular events and mortality in patients with intermittent claudication. *JAMA* 2013; 309(9): 926–927.
52. Eikelboom JW, Hirsh J, Spencer FA et al. Antiplatelet drugs. In: Guyatt GH, Akl EA, Crowther M et al. *Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis*, 9th ed.: American College of Chest Physicians (ACCP) evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2012; 141 (Suppl 2): e89S–e119S.
53. Fox K, Garcia MA, Ardissino D et al. Guidelines on the management on stable angina pectoris: executive summary: The Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2006; 27(11): 1341–1381.
54. Hamm ChW, Bassand J-P, Agewall S et al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2011; 32(23): 2999–3054.
55. Van de Werf F, Bass J, Betriu A et al. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation: The Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2008; 29(23): 2909–2945.
56. Rydén L, Standl E, Bartnik M et al. Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary: The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J* 2007; 28(1): 88–136.
57. Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Eur Heart J* 2008; 29(19): 2388–2442.
58. Regitz-Zagrosek V, Lundquist CB, Borghi C et al. ESC Guidelines on the management of cardiovascular diseases during pregnancy: The Task Force on the Management of Cardiovascular Diseases during Pregnancy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2011; 32(24): 3147–3197.
59. Tendera M, Aboyans V, Bartelink ML et al. ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral artery diseases: Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries. The Task Force on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Artery Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2011; 32(22): 2851–2906.
60. Gavorník P. Končatinocievne ischemické choroby. B 2.1: 1–92. In: Gavorník P, Hrubíško M, Rozborilová E (eds.) *Diferenciálna diagnostika kardiovaskulárnych, respiračných a hematologických ochorení*. 1. vyd. Bratislava: Dr. Josef Raabe, 2010: 300.
61. Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary: Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (Constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur Heart J* 2007; 28(19): 2375–2414.
62. Banegas JR, López-García E, Dallongeville J et al. Achievement of treatment goals for primary prevention of cardiovascular disease in clinical practice across Europe: the EURIKA study. *Eur Heart J* 2011; 32(17): 2143–2152.
63. Smith, Jr SC, Benjamin EJ, Bonow RO et al. *AHA/ACC Secondary Prevention and Risk Reduction Therapy for Patients With Coronary and Other Atherosclerotic Vascular Disease: 2011 Update. A Guideline From the American Heart Association and American College of Cardiology Foundation*. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58(23): 2432–2446.
64. Rooke TW, Hirsch AT, Misra S et al. *ACCF/AHA Focused Update of the Guideline for the Management of Patients With Peripheral Artery Disease (Updating the 2005 Guideline)*. A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58(19): 2020–2045.
65. Perk J, De Backer G, Gohlke H et al. *Joint ESC Guidelines. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (Version 2012)*. The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Atherosclerosis* 2012; 223(1): 1–68.
66. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD et al. *ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology*. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2012; 33(14): 1787–1847.
67. Gavorník P, Dukát A, Gašpar L. Manažment stabilnej anginy pectoris a iných foriem chronickej kardiovaskulárnej artériovej choroby. *Vnitrí Léč* 2012; 58(7/8): CD29–CD36.
68. Gavorník P, Gašpar L, Dukát A. Kombinovaná kinetio-flebotromboemboloprofylaxia, mechano-flebotromboemboloprofylaxia a farmako-flebotromboemboloprofylaxia vénovej tromboembólie v internej medicíne. *Odporúčania Sekcie angiológov Slovenskej lekárskej komory (SA SLK)*. *Vnitrí Léč* 2012; 58(11): 851–855.
69. Kala P, Němec P, Želízko M et al. *Revaskularizace myokardu. Perkutánní koronární intervence a aortokoronární bypass*. *Vnitrí Léč* 2012; 58 (Suppl 1): 79–103.
70. Malý J, Pecka M, Malý R. *Nová antitrombotika v prevencii žilní tromboembolie a nové protidištické léky*. *Vnitrí Léč* 2011; 57(9): 733–739.
71. Goldfine AB, Fonseca V, Jablonski KA et al. *Salicylate (salsalate) in patients with type 2 diabetes: a randomized trial*. *Ann Intern Med* 2013; 159(1): 1–12.
72. Stevens PE, Levin A. *Evaluation and management of chronic kidney disease: synopsis of the kid-*

ney disease: improving global outcomes 2012 clinical practice guideline. *Ann Intern Med* 2013; 158(11): 825–830.

- 73.** Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2013; 34(29): 2159–2219.
- 74.** Jauch EC, Saver JL, Adams HP et al. Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: Executive Summary. A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. The American Academy of Neurology affirms the value of this guideline as an educational tool for neurologists. Endorsed by the American Association of Neurological Surgeons and Congress of Neurological Surgeons. *Stroke* 2013; 44(3): 870–947.
- 75.** Anderson JL, Halperin JL, Albert NM et al. Management of Patients With Peripheral Artery Disease (Compilation of 2005 and 2011 ACCF/AHA Guideline Recommendations): A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2013; 127(13): 1425–1443.
- 76.** Hirsch AT, Haskell ZJ, Hertzler ZJ et al. ACC/AHA 2005 Guidelines for the Management of Patients With Peripheral Arterial Disease (Lower Extremity, Renal, Mesenteric, and Abdominal Aortic): Executive Summary A Collaborative Report From the American Association for Vascular Surgery/Society for Vascular Surgery, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society for Vascular Medicine and Biology, Society of Interventional Radiology, and the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Peripheral Arterial Disease): Endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation; National Heart, Lung, and Blood Institute; Society for Vascular Nursing; TransAtlantic Inter-Society Consensus; and Vascular Disease Foundation. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47(6): 1239–1312.
- 77.** Jones WS, Patel MR, Dai D et al. High mortality risks after major lower extremity amputation in Medicare patients with peripheral artery disease. *Am Heart J* 2013; 165(5): 809–815.
- 78.** Schuler G, Adams V, Goto Y. Role of exercise in the prevention of cardiovascular disease: results, mechanisms, and new perspectives *Eur Heart J* 2013; 34(24): 1790–1799.
- 79.** Agewall S, Cataneo M, Collet JP et al. Expert position paper on the use of proton pump inhibitors in patients with cardiovascular disease and antithrombotic therapy. *Eur Heart J* 2013; 34(23): 1708–1713.
- 80.** Magnusson M, Lewis GD, Ericson U et al. A diabetes-predictive amino acid score and future cardiovascular disease. *Eur Heart J* 2013; 34(26): 1982–1989.
- 81.** Jneid H, Anderson JL, Wright RS et al. 2012 ACCF/AHA Focused Update of the Guideline for the Management of Patients With Unstable Angina/Non-ST Elevation Myocardial Infarction (Updating the 2007 Guideline and Replacing the 2011 Focused Update). A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2012; 60(7): 645–681.
- 82.** O’Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD et al. 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of STElevation Myocardial Infarction. A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2013; 61(4): e78–e140.
- 83.** Steg PG, James SK, Atar D et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2012; 33(20): 2569–2619.
- 84.** Serebruany V, DiNicolantonio JJ. Viewpoint: mismatch between the European and American guidelines on oral antiplatelet P2Y12 inhibitors after acute coronary syndromes. *Thromb Haemost* 2013; 110(1): 5–10.
- 85.** Colagiuri R, and members of the Global Guidelines Group. 2012 Global Guideline for type 2 Diabetes. International Diabetes Federation (IDF). *Bruessels* 2012: 117.
- 86.** American Diabetes Association (ADA) Clinical Practice Recommendations 2013. *Diabetes Care* 2013; 36 (Suppl 1): S1–S110 (e1–e4).
- 87.** TASC. Management of peripheral arterial disease (PAD). TransAtlantic Inter-Society Consensus (TASC). *Int Angiol* 2000; 19 (Suppl 1): 1–304.
- 88.** Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA et al. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease. *Int Angiol* 2007; 26(2): 81–157.
- 89.** Brownrigg JR, Apelquist J, Bakker K et al. Evidence-based management of PAD and the diabetic foot. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2013; 45(6): 673–681.
- 90.** Schwarcz AI, Quijano A, Olin JW et al. Internal medicine interns have a poor knowledge of peripheral arterial disease. *Angiology* 2012; 63(8): 597–602.
- 91.** Rabkin SW, Chan SH, Sweeney C. Ankle-brachial index as an indicator of arterial stiffness in patients without peripheral arterial disease. *Angiology* 2012; 63(2): 150–154.
- 92.** Khurana A, Stoner JA, Whitsett TL et al. Clinical significance of ankle systolic blood pressure following exercise in assessing calf muscle tissue ischemia in peripheral artery disease. *Angiology* 2013; 64(5): 364–370.
- 93.** Van Diepen JA, Berbée JFP, Havekes LM et al. Interactions between inflammation and lipid metabolism: relevance for efficacy of anti-inflammatory drugs in the treatment of atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2013; 228(2): 306–315.
- 94.** Cronin O, Morris DR, Walker PJ et al. The association of obesity with cardiovascular events in patients with peripheral arterial disease. *Atherosclerosis* 2013; 228(2): 316–323.
- 95.** Marsico F, Rugiero D, Parente A et al. Prevalence and severity of asymptomatic coronary and carotid artery disease in patients with lower limb arterial disease. *Atherosclerosis* 2013; 228(2): 386–389.
- 96.** Arcidiacono MV, Traveset A, Rubinat E et al. Microangiopathy of large artery wall: neglected complication of diabetes mellitus. *Atherosclerosis* 2013; 228(1): 142–147.
- 97.** Williams PT, Thompson PD. Walking versus running for hypertension, cholesterol, and diabetes mellitus risk reduction. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2013; 33(5): 1085–1091.
- 98.** Bertoia ML, Pai JK, Lee JH et al. Oxidation-specific biomarkers and risk of peripheral artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2013; 61(21): 2169–2179.
- 99.** Belcaro G, Cesarone MR, Errichi BM et al. Diabetic ulcers: microcirculatory improvement and faster healing with pycnogenol. *Clin Appl Thromb Hemostasis* 2006; 12(3): 318–323.
- 100.** Szalat A, Raz I. Metabolic syndrome and microangiopathy. *Isr Med Assoc J* 2006; 8(6): 424–425.
- 101.** Schaper NC, Andros G, Apelquist J et al. Diagnosis and treatment of peripheral arterial disease in diabetic patients with a foot ulcer. 6th International Symposium on the Diabetic Foot. A progress report of the International Working Group on the Diabetic Foot (IWGDF). *Diabetes Metab Res Rev* 2012; 28 (Suppl 1): 218–224.
- 102.** Abdul-Ghani M, Nawaf G, Fawaz G et al. Increased prevalence of microvascular complications in type 2 diabetic patients with the metabolic syndrome. *Isr Med Assoc J* 2006; 8(7): 378–382.
- 103.** Galiè N, Hoepfer MM, Humbert M et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J* 2009; 30(20): 2493–2537.
- 104.** Gavorník P, Gavorník P. Očný ischemický syndróm a iné vaskulárne choroby oka. 1. vyd. Bratislava: Univerzita Komenského – Vydavateľstvo UK, 2008: 100.
- 105.** Nehra A, Jackson G, Miner M et al. Diagnosis and treatment of erectile dysfunction for reduction of cardiovascular risk. *J Urol* 2013; 189(6): 2031–2038.
- 106.** Alberti KGMM, Eckel RH, Grundy SC et al. Harmonizing the Metabolic Syndrome. A Joint Interim Statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention, National Heart, Lung and Blood Institute, American Heart Association, World Heart Federation, International Atherosclerosis Society and International Association for the Study of obesity. *Circulation* 2009; 120(16): 1640–1645.
- 107.** Catapano AL, Reiner Z, De Backer G et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Atherosclerosis* 2011; 217(1): 3–46.

- 108.** Gavorník P, Gašpar L, Dukát A et al. Angiogénna koncepcia metabolického syndrómu. Viacnásobný cievny bludný kruh angiometabolického syndrómu X. Ateroskleróza 2012; 16(1–2): 230–237.
- 109.** Gacka M, Adamiec R. Chronic lower limb ischemia and advanced renal failure. Do we possess sufficient therapeutic knowledge? *Int Angiol* 2013; 32(4): 355–361.
- 110.** Bell AD, Roussin A, Cartier R et al. The use of antiplatelet therapy in the outpatient setting: Canadian Cardiovascular Society (CCS) Guidelines. *Can J Cardiol* 2011; 27 (Suppl 3): S1–S59.
- 111.** Celestini A, Violi F. A review of picotamide in the reduction of cardiovascular events in diabetic patients. *Vasc Health Risk Manag* 2007; 3(1): 93–98.
- 112.** Widimský P, Rokyta R, Šťásek J et al. Acute coronary syndromes with ongoing myocardial ischemia (ACS with OMI) versus acute coronary syndromes without ongoing ischemia (ACS without OMI). The new classification of acute coronary syndromes should replace old classification based on ST segment elevation presence or absence – Expert consensus statement of the Czech Society of Cardiology. *Cor Vasa* 2013; 55(3): 290–292.
- 113.** Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: The Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2013;
- 114.** Rydén L, Grant PJ, Anker SD et al. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: The Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with

the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J* 2013; 34 (39): 3035–3087.

115. Georgakarakos E, Papanas N, Papadaki E et al. Endovascular treatment of critical ischemia in the diabetic foot: new thresholds, new anatomies. *Angiology* 2013; 64(8): 583–591.

116. Gao W, Zhang Q, Ge H et al. Efficacy and safety of triple antiplatelet therapy in obese patients undergoing stent implantation. *Angiology* 2013; 64(7): 554–558.

PBYD0037SK012014

doc. MUDr. Peter Gavorník, PhD., mim. prof.^{1,2}

prof. MUDr. Andrej Dukát, CSc., FESC, FRCP^{1,2}

doc. MUDr. Ľudovít Gašpar, PhD.^{1,2}

prof. MUDr. Dušan Meško, CSc.³

prof. MUDr. Ján Gajdošík, CSc.⁴

prof. MUDr. Martin Wawruch, PhD.⁵

MUDr. Martin Čaprnda, PhD.¹

MUDr. Alena Uhrinová, PhD.^{1,2}

MUDr. Naďa Hučková^{1,2}

MUDr. Laura Gužíková^{1,2}

MUDr. Jana Hodulíková¹

MUDr. Martina Kováčová⁶

MUDr. Katarína Böhmerová-Kusendová^{1,2}

MUDr. Daniel Baláž¹

MUDr. Lucia Mistríková⁷

Bc. Gabriela Gubo¹

¹ II. interná klinika LF UK a UN Bratislava

² Sekcia angiológov Slovenskej lekárskej komory Bratislava

³ Klinika telovýchovného lekárstva JLF UK Martin

⁴ Nešťátna ambulancia pre dospelých, Nové Zámky

⁵ Ústav farmakológie a klinickej farmakológie LF UK v Bratislave

⁶ I. interná klinika LF UK a UN Bratislava

⁷ Východoslovenský ústav srdcových a cievnych chorôb v Košiciach

peter.gavornik@sm.unb.sk