

PERCEPCIA RIZIKA PRI ANTIAGREGAČNEJ PREVENTÍVNEJ TERAPII

Milan Kriška¹, Ján Rajec¹, Ján Kriška³, Andrej Dukát², Ewald Ambrózy², Ján Gajdošík⁴

¹Farmakologický ústav LF UK, Bratislava

²II. interná klinika FN a LF UK, Bratislava

³Blue Ridge Cardiology, MtAiry, NC, USA

⁴Všeobecný lekár, Nové Zámky

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

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

RISK PERCEPTIONS IN THE ANTIAGGREGATION PREVENTIVE THERAPY

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

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

Klin Farmakol Farm 2008; 22 (1): 11–14

Úspešnosť preventívnej antitrombotickej farmakoterapie patrí k základným predpokladom znižovania kardiovaskulárnej mortality. Štúdia Antithrombotic Trialist Collaboration poskytla k dispozícii údaje, ktoré upozorňujú, že len 25% pacientov profituje po preventívnej terapii napriek pravidelnému používaniu liekov (1). Jej efektívnosť závisí od viacerých faktorov, ale rozhodujúcim vymedzením jej použitia je výskyt často fatálneho krvácania. Hemorágia patrí k základnému farmakodynamickému profilu antitrombotických liekov a je pomerne ťažko oddeliteľnou súčasťou ich celkového efektu. Bhatt na konci minulého roku výstižne prirovnáva intenzifikáciu antiagregačnej terapie k navigácii medzi dvoma smrteľne nebezpečnými úskaliami Scilou a Charibdou, dobre známym z gréckej mytológie (2). Zvyšovaním antiagregačnej účinnosti kombináciou klopido-grelu s aspirínom vedie k zvýšeniu výskytu krvácania a zvyšuje sa mortalita na podklade hemorágie. Napriek tomu je táto kombinácia základom farmakoterapie pri vybraných indikáciách – ako je akútny koronárny syndróm. Zvyšovanie požiadavky na bezpečnosť liekov v podmienkach širokého použitia v praxi vyústilo do aktivít na prijatie a uplatnenie nových konsenzuálnych schém pre odporúčajú terapiu v sekundárnej prevencii (3), paralelne narastá tlak na vývoj bezpečnejších antitrombotických liekov. Súčasná situácia po sérii problémov s viacerými liečivami (cerivastatín, rofekoxib, rosiglitazón, nimesulid, piroxikam, torcetrapib a ďalšie) nevytvára optimálne

prostredie pre vznik inovatívnych liekov. Senát USA pod tlakom verejnej mienky a médií prijal prioritu na ďalšie desaťročie: „Bezpečný liek pre pacienta (4), v predchádzajúcej dekáde bola prioritou zrýchlenie procesu registrácie.

V práci chceme komentovať ako formu percipovaného rizika lieku formuje jeho výber lekármi a poukázať na stratégie preventívnej farmakoterapie prehľadom názorov a čiastkovými výsledkami z našich pilotných štúdií.

Nový liek a nové stratégie – riziko krvácania

Po dlhšej dobe čakania na nový liek v skupine antiagregačných liečiv má nádej sa uplatniť v prevencii trombózy tienopyridínový analóg klopido-grelu *prasugrel*. V súčasnosti je vo finálnej fáze registrácie FDA a možno očakávať, že v budúcnosti bude kompetitívnym liekom s klopido-grelom. Kľúčová predregistračná štúdia *Prasugrel verzus Clopidogrel „TIMI Study Group“* v réžii prof. Eugena Braunwalda

(5) potvrdila vysokú účinnosť tohto liečiva v dávke 10 mg denne. Na porovnanie dávka klopido-grelu bola 75 mg denne u pacientov s akútnym koronárnym syndrómom po dobu 6–15 mesiacov. Významnú redukciu výskytu infarktu myokardu (IM) 7,4% však sprevádzal vyšší výskyt závažného krvácania, ktorý stanovili v skupine liečenej *prasugrelom* na 2,4% (sila morbidít 1,32 pri intervale rozptylu 1,03–1,68). Na porovnanie v klopido-grelom liečenej skupine sa vyskytoval vo frekvencii 1,8% (sila morbidít 1,25). O tom, ako sa *prasugrel* uplatní v preventívnej farmakoterapii v širokej praxi rozhodnú až nasledujúce roky používania.

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

Okrem hľadania nových účinnejších antiagregancií a antikoagulancií pre dlhodobú prevenciu

Tabuľka 1. Antiagregačné liečivá v preventívnej terapii

Aspirín (kys. acetylsalicylová)	dávka 75–100 mg/deň
Sulfinpyrazón, indoprofén, dipyridamol	menej časté alternatívy
Klopido-grel (tienopyridín)	75 mg/deň
Tiklopidín	rizikovejšia alternatíva
Prasugrel	pred registráciou
Abciximab, Tirofiban (cyklický peptid), eptifibatid	krátkodobá terapia

kardiovaskulárných príhod, je snaha lepšie využiť potenciál existujúcich liečiv kombináciou antiagregancií. V prípade venózne trombózy sú pokusy využiť kombináciu aspirínu, resp. klopido-grelu s perorálnymi antikoagulantami, najčastejšie s warfarínom.

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

Na problém krvácania v dlhodobej preventívnej terapii poukazuje použitie kombinácie antitrombocytárných liečiv typu abiciximabu, tirofibanu s aspirínom. Antagonisty glykoproteínových receptorov IIb/IIIa trombocytov – abiciximab, tirofiban v kombinácii s aspirínom sa môžu používať síce v krátkodobej terapii pri akútnom koronárnom syndróme, ale pri dlhodobej prevencii tirofiban a eptifibatid sú nevhodné pre neakceptovateľné zvýšenie rizika krvácania (9).

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

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

Je všeobecne známe, že krvácanie komplikuje dlhodobé preventívne podávanie antikoagulantov, kde najmä pri warfaríne existuje množstvo dôkazov

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

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

Gastrointestinálne riziko – prídavný alebo rozhodujúci faktor selekcie antitrombocytárných liekov?

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

Okrem veku ako rozhodujúci faktor gastrointestinálnej intolerance je veľkosť dávky.

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

Dilemu aspirínovej terapie, teda rozhodovanie o odporúčanej dávke, komplikujú nazhromaždené poznatky na jednej strane o antiagregačnom účinku už nízkych dávok od 30 mg a na druhej strane sa množia dôkazy o aspirínovej rezistencii (18, 19) podmienenej nedostatočnou, teda nízkou, koncentráciou kyseliny acetylosalicylovej v plazme. Inými slovami nízke dávky aspirínu do 100 mg nemusia zaručiť pri všeobecne známych údajoch o nízkej adherencii pacientov v primárnej prevencii účinnú farmakoterapiu. Vyššie dávky nad 100 mg denne sú spojené so zvýšením gastrotoxicity a naviac negatívne ovplyvňujú účinnosť mnohých antihypertenzív a liečiv pri terapii srdcového zlyhávania (20). Na tomto nepriaznivom

výsledku sa predovšetkým podieľajú interakcie ako dôsledok polyfarmácie pri častej polymorbidite u vyšších vekových skupín. Závažným príkladom je aj potencovanie gastropatie po NSA (nesteroidové antiflogistiká) a jej komplikácií sprievodnou liečbou glukokortikoidmi a antikoagulantami.

Tejto téme sa venuje čoraz vyššia pozornosť, okrajovo sa ňou zaoberáme aj v prácach z našich pracovísk (21). Pri preferencii nižších dávok aspirínu ako 100 mg denne je potrebné počítať so zvýšeným rizikom zlyhania preventívnej farmakoterapie v kardiológii z dôvodu zníženia antiagregačnej aktivity u pacientov v teréne z vyššie uvedených dôvodov. Nezriedka ešte na Slovensku perzistuje názor, že 30 mg tabletky Anopyrín je najvýhodnejšou alternatívou bezpečnej prevencie. Nemyslí sa pri tom na množstvo terapeutických zlyhaní, ktoré v dôsledku nespohľadlivej laboratórnej kontroly agregácie a nespoľahlivosti databáz o príčinách kardiovaskulárnej mortality sa prakticky nedajú číselne dokázať.

Stratifikácia pacientov pre preventívnu farmakoterapiu pacientov aspirínom patrí medzi kľúčové rozhodnutia v praxi. Nie sú zodpovedané otázky, kedy podávať preventívne aspirín u žien a kedy je vhodný v prevencii mozgových príhod. Alternatívou aspirínu z populačného hľadiska jednoznačne sa stáva klopido-grel (22). Tiklopidín s podobným spektrom účinku pre vyššie riziko agranulocytózy zostáva liekom voľby len v krajinách s nižším ekonomickým potenciálom. Používanie sulfínpyrazónu, indobufénu a ďalších liečiv napriek pravdepodobne nižšiemu riziku zostáva na okraji používania a nie je dostatok dôkazov na úrovni EBM o ich vyššej efektívnosti.

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

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

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

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

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

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

Ako zvyšovať bezpečnosť preventívnej farmakoterapie antitrombotikami

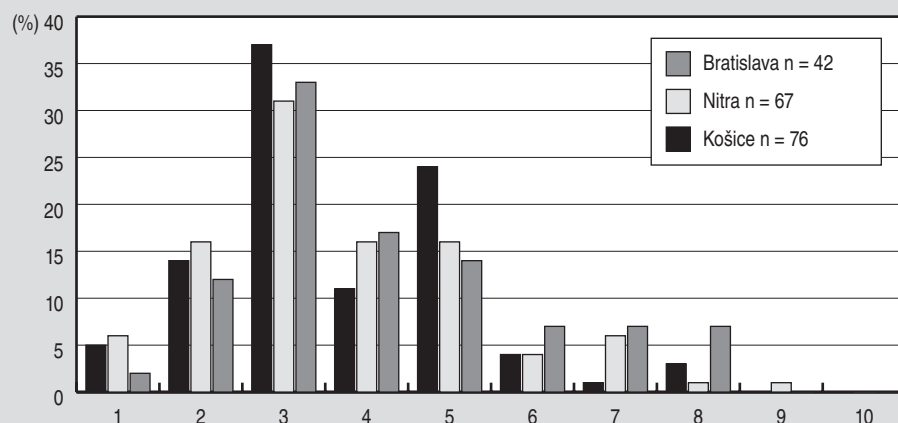
Prezentované výsledky, ktoré boli cielene vybrané z viacerých štúdií nemajú ambíciu kompletného dôkazného materiálu, čo ani nebol zámer článku, ale majú prispieť k diskusii ako zvýšiť efektivitu antitrombotickej preventívnej terapie najjednoduchšou cestou. Vedomosť o riziku lieku, percepcia rizika farmakoterapie mala by byť podnetom nielen ku kvalifikovanému preskripcnému rozhodnutiu lekára, ale má potom aj racionálne usmerňovať klinické monitorovanie dlhodobej preventívnej terapie. Na druhej strane u pacienta interpretácia rizika lieku v danom prostredí lekárom aj lekárnikom pomáha zvyšovať všeobecne nízku adhérenciu k preventívnej terapii. Adekvátna percepcia rizika farmakoterapie antitrombotikami predstavuje nielen dôležitú súčasť systému farmakovigilancie vzhľadom na prioritný problém kardiovaskulárnej mortality, ale má aj iné aspekty na zlepšenie komunikácie lekárov s pacientmi a naopak. Predovšetkým závisí od stupňa informovanosti, vzdelania poskytovateľov zdravotníckej starostlivosti, ale aj pacientov, a samozrejme závisí aj od množstva ďalších modifikujúcich faktorov (28,

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

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

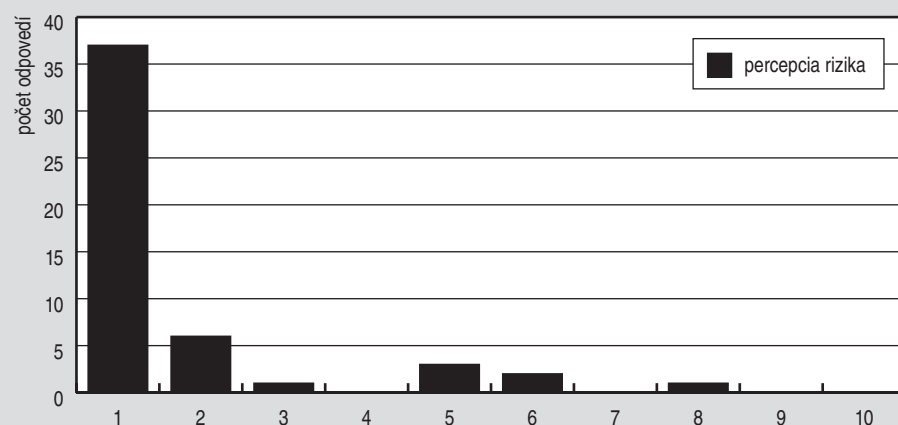
Výsledky dotazníkového výskumu počas Sympózia preventívnej kardiológie Slovenskej kardiologickej spoločnosti Kúpele Sliač, 19.–20. novembra 2005.

Obrázok 1. Percepcia rizika aspirínovej liečby u lekárov



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

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



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

29, 30). Môže sa hodnotiť tak z pohľadu odbornej, ako i laickej verejnosti. Neprimerané zdôrazňovanie rizika aspirínu a jemu podobných liečiv podobne aj podceňovanie znižuje adhérenciu k liečbe na strane pacienta a rovnako neprispieva k racionálnemu preskripcnému rozhodovaniu lekára.

Najjednoduchšou cestou zvyšovania efektívnosti stále zostáva zvyšovanie informovanosti cieľ-

ným vzdelávaním poskytovateľov zdravotnej starostlivosti a nepodceňovať vzdelávací proces pacientov.

Práca bola podporená grantom VEGA 1292/05.

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

Literatúra

1. Antithrombotic Trialists Collaboration 2002: Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002; 324: 71–86.
2. Bhatt DL Intensifying Platelet Inhibition-Navigating between Scylla and Charybdis, *N Engl J Med* 2007; 257: 2078–2081.
3. Cohen M. Edit. Antithrombotic therapy in cardiovascular patients. *Am J Cardiol CME series* 2005.
4. <http://Medscape comm/viewarticle/2007>.

5. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, a spol. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2007; 357: 2001–2015.
6. COMMIT Collaborative group, *Lancet* 2005; 366: 201–206.
7. Wang TH, Bhatt DL, Fox KA, et al. An analysis of mortality rates with dual antiplatelet therapy in the primary prevention population the CHARISMA trial. *Eu Heart J* 2007; DOI: 10. 10/eurheartj/ehm274.
8. Serebruany VL. Aggressive antiplatelet strategies: time to reconsidered *Eu Heart J* 2007; DOI: 10. 10/eurheartj/ehm274.
9. Chew DP, Bhatt DL, Sapp S, Topol EJ. Increased mortality with oral platelet glykoprotein IIb/IIIa antagonists: a metaanalysis of phase III multicenter trials. *Circulation* 2001; 103: 201–206.
10. WAVE trial investigators: Oral anticoagulant and antiplatelet therapy and peripheral artery disease. *N Engl J Med* 2007; 357: 217–227.
11. Moler ER Editorial, Atherothrombosis-Wave goodbye to combined anticoagulation and antiplatelet therapy? *N Engl J Med*; 357: 293–296.
12. Paty I, et al. Neutralisation by avoiding of anticoagulant activity of biotinylated idraparinux the first reversible long acting anticoagulant. Congress of Haemostasis 2007, 10 July.
13. Reynolds H. *Arch Internat Med* 2007; 167: 2054–2060.
14. Rybár I, Masarik P, Rovenský J, Hlísta M, Hyrdel R, Kriška M. Incidencia symptomatických gastrointestinálnych vredov, gastrointestinálneho krvácania a perforácie vo vzťahu k liečbe nesteroidovými analgetikami. *Rheumatológia*. 2007; 21: 77–81.
15. Elwood P, Baigent C. Aspirin for everyone older than 50?. *BMJ* 2005, 330 (7505): 1440–1443.
16. Nelson MR, Liew D, Betram M, et al. Epidemiological modelling of routine use of low dose aspirin for the primary prevention of coronary heart disease and stroke in those aged ≥ 70 . *BMJ* 2005; 330 (7503): 1306.
17. Campbell CH L, et al. Low-Dose aspirin best for cardiovascular disease prevention. *JAMA* 2007; 297: 2018–2024.
18. Schrör K. Aspirin „Resistance“ or „Non-Responsiveness“. *Druckerei Lichius, Frechen* 2004; 96.
19. Tantry US, Bliden KP, Gurbel PA. Resistance to antiplatelet drugs: current status and future research. *Exp Opin Pharmacother* 2005, 6: 2027–2045.
20. Tatro DS. Drug interaction facts 2002. Facts and Comparisons. Wolters Kluwer Company.
21. Rajec J, Kriška M, Hudec R, Bublová A. Nesterooidové antiflogistiká- organotoxicita a klinicky významné interakcie. *Interná Medicína* 2007; 7 (2): 541–545.
22. Rang and Dales Pharmacology, Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Flower RJ, Churchill Livingstone Elsevier 2007, Haemostasis and thrombosis 342–343.
23. The ESPRIT Study Group Aspirin plus dipyridamole versus aspirin alone after cerebral ischaemia of arterial origin (ESPRIT). Randomised controlled trial. *Lancet* 2008; 357: 1665–1673.
24. Diener H CH, Sacco R, Yusuf S. Rationale, design and baseline data of a randomized double blind, controlled trial comparing two antithrombotic regimens (a fixed –dose combination of extended release dipyridamole plus ASA with clopidogrel and telmisartan versus placebo in patients with stroke: the Prevention Regime for Effectively Avoiding Second Strokes Trial (PROFESS). *Cerebrovasc. Disease* 2007; 23: 368–380.
25. Anonymus. Aspirin prophylaxis for heart patients may be less effective in women. [http://www.medscape.com.view article/556364?src=mp](http://www.medscape.com/viewarticle/556364?src=mp).
26. Ding EL, Powe NR, Manson JE, et al. Sex differences in perceived risks, distrust, and willingness to participate in clinical trials. A randomised study of cardiovascular prevention trial. *Arch. Int. Med* 2007; 167: 905–991.
27. Aronson J. K Risk perception in drug therapy. *Brit J Clin Pharmacol* 2006; 62: 35–137.
28. Lassova M, Rajec J, Lassan S, et al. Perception of Drug Risk in the database of Drug information centre in Bratislava Bratisl. *Lek Listy* 2007; 1006: 521–527.
29. Hohl CM, Dankoff J, Colacone A, Afilalo M. Polypharmacy, adverse drug-related events, and potential adverse drug interactions in elderly patients presenting in emergency department. *Ann Emerg Med* 2001, 38: 666–671.
30. Rocca B, Patrono C. Determinants of the interindividual variability in response to antiplatelet drugs. *J Tromb Haemost* 2005; 8: 1597–1602.