

# Aspirínová „rezistencia“, alebo jednoducho zlyhanie liečby: aktuálny klinický problém

MARIAN SNINČÁK  
 Košice, Slovenská republika



Na konci roku 1994 Helgason a spol. publikovali prácu v časopise Stroke nazvanú „Rozvoj aspirínovej rezistencie u osôb s predchádzajúcou ischemickou cievnou príhodou“. V tejto štúdiu autori podávali zvýšené dávky kyseliny acetylsalicylovej (KAS, od 325 - 1 300 mg denne) pacien-

tom s prekonanou ischemickou cievnou mozgovou príhodou a stanovili rozsah inhibície doštičkovej agregácie po dvoch týždňoch a potom po približne 6-mesačných intervaloch. Celkovo 8 % pacientov nakoniec preukázalo „rezistenciu“ na dávku 1 300 mg KAS, 8 z 52 s čiastočnou inhibíciou a 6 zo 119 s kompletnou inhibíciou doštičkovej agregácie v iníciaľných testoch.

Odvtedy sa exponenciálne zvýšil počet publikácií a citovaných prác, ktoré sa zaoberali „aspirínovou rezistenciou“. V zahraničí problematika zlyhania KAS v prevencii alebo rezistencie na KAS („aspirínová rezistencia“) vzbudzujú významnú pozornosť. Kyselina acetylsalicylová je totiž pre svoj antitrombotický účinok štandardným a široko používaným liekom pri preventívnej liečbe rizikových pacientov s kardiovaskulárnymi ochoreniami; aktivácia a agregácia trombocytov má totiž zásadný význam v procese intrakoronárnej trombózy.

Počas posledných 10 rokov sa však zvýšila neistota a nedorozumenie z použitia označenia „aspirínová rezistencia“ na písanie rôznych fenoménov.

V tomto čísle Kardiológia/Cardiology je publikovaný článok Jána Rajeca a kolektívu spoluautorov, ktorý sa aktuálne zaoberá závažným terapeutickým problémom rizika zlyhania prevencie kyselinou acetylsalicylovou (KAS). Ukázalo sa totiž, že liečba kyselinou acetylsalicylovou neposkytuje vždy očakávanú protekciu.

Kompaktný a prehľadný príspevok definuje tento relatívne nový problém, ktorý má svoju klinickú podstatu a farmakologic-

ko-biochemický aspekt. Pri rutinne klinickej definícii tento problém dávame do vzájomného vzťahu skôr zlyhanie KAS v prevencii, t. j. nedostatočnú redukciu výskytu závažných kardiovaskulárných udalostí: infarktu myokardu, cievnych mozgových príhod a náhlej smrti z kardiálnej príčiny. Biochemická definícia vychádza z neschopnosti KAS preukázať inhibičný efekt na agregáciu trombocytov v laboratórnych testoch. Každá z uvedených definícií má svoje praktické nedostatky, z čoho vyplýva potreba univerzálne akceptovanej definície rezistencie na KAS. Podľa literatúry (Eikelboom a spol., 2003) je vhodnejšie hovoriť o zlyhaní prevencie kyselinou acetylsalicylovou, pretože vyjadruje azda lepšie klinickú podstatu problému. Podľa ďalšieho názoru (Patrono a spol., 2005) je termín „aspirínová rezistencia“ v skutočnosti potenciálne zavádzajúci: naznačuje, že niečo, čo má priamu spojitost s klinickou účinnosťou môže byť merateľné a čo v závislosti od výsledkov môže viesť k zmene protidoštičkovej liečby. Preto tu autori zastávajú názor, že termín „rezistencia“ by sa nemal používať a skôr by bolo treba prešetriť distinktné faktory, ktoré prispievajú k interindividuálnej variabilite reakcie na KAS alebo klopido-grel. Ako pri hociktorej inej látke použitej na prevenciu aterotrombózy (hypolipidemiká, antihypertenzné látky atď.), cievne príhody sú časté medzi pacientmi liečenými KAS alebo inými protidoštičkovými liekmi a tento fenomén sa niekedy popisuje ako zlyhanie liečby. Ak zoberieme do úvahy multifaktoriálny charakter aterotrombózy, nie je prekvapujúce, že menej než 1/4 všetkých vaskulárných komplikácií môže byť typicky zabránené použitím akejkoľvek stratégie. Neexistuje žiadna vedecká základňa na zmenu protidoštičkovej liečby, ak stojíme tvárou v tvár také-muto liečebnému zlyhaniu, keďže si nemôžeme byť istí či druhá vaskulárna príhoda u rovnakého pacienta bude zahŕňať rovnaké komponenty kauzálneho mechanizmu, ktoré viedli k prvému. Okrem toho nemáme žiadny presvedčivý dôkaz, že zmena terapie je efektívnejšou stratégiou než dodržanie protidoštičkového režimu založeného na dôkazoch. Zvýšené povedomie o faktoroch, ktoré môžu mať súvislosť s požadovanými protidoštičkovými účinkami KAS alebo klopido-grelu, najmä interakcie liekov, ktorým sa dá predísť, môžu rezultovať do lepšej liečby u pacienta než vyžadovanie nepotrebných testov doštičkovej funkcie.

Prevalencia (široká variácia v rozličných klinických situáciách, v rozmedzí 5 – 45 %), ako aj skutočný klinický význam tohto

pozri strany 248 – 256

fenoménu zostávajú stále nejasné. A zatiaľ nie je k dispozícii ani dostatočne validná metóda vhodná na rutinnú diagnostiku (podľa jednej z analytických metód je výskyt „rezistencie“ na KAS prekvapujúco nízky, 1 %). Autori preto správne považujú za nevyhnutné zaviesť do praxe univerzálnu a dostatočne validnú metódu na detekciu „rezistencie“ na KAS, ktorá by prispela k prijatiu klasifikácie so širokým konsenzom.

KAS je pre svoj antiagregačný účinok už dlhodobo štandardným a široko používaným liekom v preventívnej liečbe vysoko rizikových pacientov s kardiovaskulárnym ochorením. Účinok KAS v primárnej a sekundárnej prevencii potvrdzujú štúdie na úrovni EBM; v nízkych dávkach (75 – 325 mg) znižuje výskyt závažných kardiovaskulárných udalostí o 25 %. Napriek hrozbe závažných nežiaducich účinkov (erozívne poškodenia a krvácanie z hornej časti gastrointestinálneho traktu, hemoragická cievna mozgová príhoda) sa všeobecne akceptuje prínos dlhodobej liečby KAS u vysokorizikových chorých, i keď nemáme k dispozícii dostatok relevantných dôkazov na rutinné uplatňovanie primárnej prevencie KAS u ľudí v staršom veku, ako aj v mladšej vekovej kategórii bez známeho kardiovaskulárneho ochorenia; predmetom diskusie bola donedávna aj možnosť interakcie s inhibítormi konvertázy angiotenzínu I (ACE-i) a pretrvávajú aj otázky podávania KAS pacientom s chronickým srdcovým zlyhávaním a diabetes mellitus 2. typu.

Príspevok sa zaoberá ďalej mechanizmami antitrombotického účinku kyseliny acetylsalicylovej, benefitom a rizikami kontinuálnej liečby KAS, rezistenciou na kyselinu acetylsalicylovú vzhľadom na definíciu, prevalenciu, klasifikáciu, typy rezistencie na KAS, ako aj existenciu možných príčinných faktorov zlyhania prevencie KAS. Zámerom prezentácie tiež je z klinicko-farmakologického pohľadu diskutovať o možných príčinách zlyhania prevencie KAS, ale poukázať aj na niektoré východiská v rutinnej klinickej praxi a na terapeutické alternatívy. Autori správne poukazujú na niektoré rizikové faktory a príčiny zlyhania prevencie KAS, najmä tiež u žien. Predovšetkým výsledky štúdie the Women's Health Study (2005) ukazujú, že existujú rozdiely medzi mužmi a ženami v súvislosti s prevenciou koronárnej aterosklerotickej choroby KAS. U žien na rozdiel od mužov sa nezaznamenal žiadny vplyv KAS na riziko vzniku infarktu myokardu (IM); na druhej strane KAS u žien signifikantne znížila riziko vzniku ischemických cievnych mozgových príhod o 24 % a tranzitórnych cievnych mozgových príhod o 22 % napriek tomu, že rovnaké dávkovanie KAS viedlo k rovnakému znižovaniu hladín tromboxánu a prostacyklínu tak u mužov, ako aj u žien. Závažným problémom v súčasnosti je aj uvádzaná nedostatočná compliance pacientov (problém nevyhnutného klinického monitorovania antiagregačnej liečby) a dostupnosť KAS na mieste pôsobenia - kompetícia o aktívne väzbové miesto na cyklooxygenáze-1 (COX-1) v trombocytoch. Problémom sú liekové interakcie s inými nesteroidnými antiflogistikami a tiež lekárom nekontrolované sa-

moliečiteľstvo, ktoré sa v súčasnosti pokladá za dôležitý faktor v zlyhaní prevencie KAS. Spotreba a dostupnosť nesteroidných antireumatík (NSA) je totiž vysoká (najmä v prípade ibuprofenu, diklofenaku, naproxénu).

Zvyšovanie dávky lieku ako jednoduchý model riešenia problematiky zlyhávania farmakoterapie KAS znamená predovšetkým nárast rizika výskytu nežiaducich účinkov; benefit nie je jednoznačný. Preto sa v súčasnosti už pri dlhodobej liečbe neodporúča.

V tejto súvislosti je možno vhodné upozorniť napríklad aj na problém zvýšeného rizika vzniku infarktu myokardu u jedincov, ktorí prerušili dlhodobé užívanie NSA (respektíve po náhlom prerušení liečby).

Detekcia „rezistencie“ na KAS sa zakladá na použití viacerých laboratórnych metód. Pre rutinné použitie, napríklad skríning však sú menej použiteľné (nedostatočná senzitivita a špecificita, čomu iste odpovedá i šírka intervalu uvádzanej prevalencie rezistencie na KAS). Napriek opísanému fenoménu „rezistencie“ na KAS zatiaľ nie je k dispozícii dostatok informácií týkajúcich sa vzťahu laboratórnych dôkazov rezistencie na KAS a rizika klinických príhod. Klinický problém selekcie pacientov s rizikom zlyhania preventívnej antitrombotickej terapie, t.j. prevencie kyselinou acetylsalicylovou je však iste závažný. U tejto skupiny pacientov, v prípade možnej selekcie pacientov s rizikom zlyhania KAS alebo rezistencie na KAS (najskôr pomocou vhodnej laboratórnej metódy) sa v súčasnosti uvažuje o alternatívnych terapeutických stratégiách, napríklad použitie klopidogrelu s odlišným mechanizmom účinku (v monoterapii - najmä v prípade kontraindikácie liečby KAS, respektíve s využitím synergického antitrombocytárneho účinku v kombinácii s KAS), ako účinnejšieho a relatívne bezpečnejšieho pri sekundárnej prevencii klinických príhod. Efektivitu a bezpečnosť týchto stratégií bližšie posúdia a zhodnotia prebiehajúce štúdie CHARISMA a ASCET. Žiaľ, objavujú sa však čoraz častejšie správy aj o „rezistencii“ na klopidogrel, čo ešte ďalej viac komplikuje hľadanie účinnej preventívnej farmakoterapie aterosklerotických príhod (selektívny blokátor ADP receptorov trombocytov prasugrel je ešte len v štádiu klinického skúšania).

V našich podmienkach, ako autori pripomínajú, problematika zlyhania farmakoterapie antitrombotikami pri prevencii kardiovaskulárných ochorení u vysoko rizikových pacientov zrejme zatiaľ nezbudila dostatočnú pozornosť. Publikácia tohto príspevku preto určite bude na prospech kardiológom, rutinným internistom, hypertenziológom, neurológom, hematológom a ďalším lekárom.

Doc. MUDr. Marian Sninčák, CSc.  
Klinika geriatrickej a ošetrovateľstva LF UPJŠ  
Centrum pre výskum, diagnostiku  
a liečbu hypertenzie  
Košice