

Riziko zlyhania aspirínovej prevencie: aktuálny klinický problém

¹JÁN RAJEC, ¹ANDREA RAGANOVÁ, ¹MILAN KRIŠKA, ²ANDREJ DUKÁT
Bratislava, Slovenská republika

RAJEC J, RAGANOVÁ A, KRIŠKA M, DUKÁT A. **Riziko zlyhania aspirínovej prevencie: aktuálny klinický problém.** *Cardiol* 2006;15(5):248–256

Preventívna antitrombotická terapia má dôležitú úlohu pri predchádzaní akútnych komplikácií kardiovaskulárnych ochorení. Aspirín (kyselina acetylsalicylová) v nízkych dávkach sa ako antiagregačná látka už dlhodobo používa pri primárnej aj sekundárnej prevencii u rizikových pacientov. Jeho účinnosť pri redukcii klinických príhod je podložená množstvom dôkazov na úrovni Evidence Based Medicine. Ukazuje sa však, že liečba aspirínom neposkytuje vždy očakávanú protekciu. V praxi sa pomerne často stretávame so zlyhaním aspirínovej prevencie. Objavil sa termín aspirínová rezistencia, ktorá má svoju klinickú a biochemickú definíciu. Jej prevalencia, ako aj skutočný klinický význam ostávajú stále nejasné. Zatiaľ nie je k dispozícii dostatočne validná laboratórna metóda, vhodná pre rutinnú diagnostiku aspirínovej rezistencie. Jestvuje viacero možných príčinných faktorov zlyhania aspirínovej prevencie. Ako významné sa ukazujú byť non-compliance a liekové interakcie. V prípade možnej selekcie pacientov s rizikom zlyhania aspirínu pri prevencii sa uvažuje o alternatívnych terapeutických stratégiách. Jednou z nich je použitie účinnejšieho a relatívne bezpečnejšieho klopidogrelu pri sekundárnej prevencii klinických príhod.

Kľúčové slová: preventívna antitrombotická terapia – aspirínová rezistencia – zlyhanie aspirínovej prevencie – alternatívne terapeutické postupy

RAJEC J, RAGANOVA A, KRISKA M, DUKAT A. **The risk of aspirin prevention failure: actual clinical problem.** *Cardiol* 2006;15(5):248–256

Preventive antithrombotic therapy plays an important role in the prevention of acute complications of cardiovascular diseases. Low dose aspirin (acetylsalicylic acid) as an antiplatelet agent has been used for a long time in primary and secondary cardiovascular prevention in high risk patients. Its efficacy in the reduction of clinical events has been proved by Evidence Based Medicine. However, it has been shown that preventive treatment with aspirin does not always provide adequate protection. The clinically and biochemically defined term "aspirin resistance" has appeared. Its real prevalence and clinical importance still remain uncertain. A valid laboratory method suitable for the routine diagnostic of aspirin resistance is not available. There exist several causative factors of the failure of aspirin preventive treatment. Patients' non-compliance and drug interactions seem to be significant. In the case of possible selection of patients upon the risk of the failure of aspirin prevention, new therapeutic strategies are being considered. One of them is the use of more effective and relatively safer clopidogrel in the secondary prevention of clinical events.

Key words: Preventive antithrombotic treatment – Aspirin resistance – The failure of aspirin prevention – Alternative therapeutic strategies

Kardiovaskulárne (KV) ochorenia stále predstavujú v rozvinutých krajinách pre svoju vysokú prevalenciu a s ňou spojenú morbiditu a mortalitu závažný socioekonomický problém. Jedným z hlavných cieľov lekárskej intervencie je preto hľadanie účinnej a bezpečnej preventívnej farmakoterapie pre rizikovú skupinu pacientov, a to pri primárnej i sekundárnej [po prekonaní infarktu myokardu (IM) alebo ischemickej cievnej mozgovej príhody (CMP)] prevencii KV ochorení.

Trombocyty ako najmenšie cirkulujúce bunky u človeka sú kľúčové v procese arteriálnej trombózy, a to tak pri fyziologických, ako aj patologických stavoch (1). Aktivácia a agregácia trombocytov predstavuje základ vo vývoji intrakoronárnej trombózy po spontánnej (ischémia, akútny IM), ako aj mechanickej (následok perkutánnej koronárnej intervencie) disrupcii plaku (2).

Hoci v súčasnosti jestvuje množstvo látok s antitrombotickým účinkom, preventívna antitrombotická terapia stále predstavuje klinický problém, najmä vzhľadom na bezpečnosť a dostatočnú účinnosť pri dlhodobom užívaní u širokej populácie rizikových pacientov. Problematika zlyhania aspirínu pri prevencii alebo aspirínovej rezistencie (AR) vzbudzuje v zahraničí významnú pozornosť, o čom svedčí zvýšený počet publikovaných a citovaných prác. Pri cielenej revízii literatúry sme v novembri 2005 po zadaní hesla aspirínová rezistencia našli 641 odkazov v databáze Scopus a 336 v databáze Medline za rok 2005. V našich podmienkach problém zlyhania farmakoterapie antitrombotikami zrejme nezbudil dostatočnú pozornosť. Pri cielennom hľadaní v deviatich základných slovenských medicínskych časopisoch sme nenašli žiadnu publikáciu na danú tému za obdobie ostatných piatich rokov. K problému aspirínovej rezistencie sa naposledy vyjadril profesor Nosál v časopise *Interná medicína* (3), ktorý sa už dlhodobo venuje otázke účinkov aspirínu na experimentálnej úrovni.

Výsledky farmakoterapie v širokej praxi potvrdzujú, že etiopatogenéza akútnych aterosklerotických kompli-

Z ¹Farmakologického ústavu LFUK a ²II. internej kliniky FN v Bratislave
Do redakcie došlo dňa 20. marca 2006; prijaté dňa 20. júna 2006

Adresa pre korešpondenciu: MUDr. Ján Rajec, Farmakologický ústav LFUK, Sasinkova 4, 813 72 Bratislava, Slovenská republika, e-mail: jan.rajec@fmed.uniba.sk

kácií KV ochorení je zložitá a účinná prevencia si vyžaduje komplexný terapeutický prístup. Poznanie rizikových faktorov pacienta je rozhodujúce pri voľbe vhodného lieku a jeho dávky. Cieľom prezentovanej práce je z klinicko-farmakologického pohľadu diskutovať o možných príčinách zlyhania aspirínovej prevencie a poukázať na terapeutické alternatívy.

Aspirín **– mechanizmy antitrombotického účinku**

Aspirín (kyselina acetylsalicylová) zo skupiny nesteroidových antiflogistík (NSA) je pre svoj antiagregačný účinok už dlhodobo štandardným a široko používaným liekom pri preventívnej terapii rizikových pacientov s KV ochorením. Účinok aspirínu pri primárnej a sekundárnej prevencii potvrdzujú štúdie na úrovni EBM (Evidence Based Medicine). V nízkych dávkach (75 – 325 mg) znižuje výskyt závažných KV príhod o 25 % (4).

Hlavný mechanizmus účinku aspirínu, zodpovedný za jeho preventívne antitrombotické pôsobenie, sa vysvetľuje ireverzibilnou blokádu enzýmu cyklooxygenáza-1 (COX-1) v trombocytoch a tým inhibíciou syntézy tromboxánu (TXA₂), látky so silným vazokonstričným a proagregačným pôsobením (5). Inhibíciou endotelovej COX-1 sa zároveň znižuje produkcia prostacyklínu (PGI₂), prirodzeného inhibítora adhézie a agregácie trombocytov s vazodilatačným účinkom. Na rozdiel od trombocytov sú endotelové bunky schopné v priebehu niekoľkých hodín resyntetizovať de novo COX-1 a tým obnoviť produkciu PGI₂. Ide teda o krátkodobý a pravdepodobne dávkovo závislý fenomén negatívneho ovplyvnenia endotelových funkcií aspirínom (6). Okrem toho sa v syntéze prostacyklínu uplatňuje alternatívny spôsob pomocou endotelovej COX-2, ktorá je necitlivá k nízkym dávkam aspirínu používaným pri prevencii (7). Ovplyvnenie tromboxánovej syntézy aspirínom stále nie je dostatočne objasnené. Uvedeným mechanizmom na úrovni TXA₂ je inhibovaný iba jeden z viacerých spôsobov aktivácie agregácie trombocytov, pričom ich adhérenca na endotel zostáva neporušená (8).

Miestom pôsobenia aspirínu na trombocyty je predovšetkým oblasť portálneho riečiska, z čoho vyplýva relatívne rýchly nástup antiagregačného účinku po perorálnom podaní (15 – 30 minút). Tento nezávisí od sérovej hladiny liečiva v systémovej cirkulácii. Okrem iného sa mu pripisujú antikoagulačné vlastnosti prostredníctvom acetylácie koagulačných faktorov krvnej plazmy a antiinflamačný efekt s potlačením tvorby niektorých cytokínov v trombocytoch (IL-7). Variabilitu účinkov aspirínu dopĺňa inhibí-

cia neutrofilmi mediovanej aktivácie trombocytov. V štádiu výskumu je aj problematika pozitívneho vplyvu na endotel a možný antioxidantný účinok chrániaci pred oxidáciou LDL častíc. Z uvedeného vyplýva, že potlačenie tvorby TXA₂ nie je jediný, avšak možno rozhodujúci mechanizmus tzv. pleiotropného účinku aspirínu (4, 5).

Benefit versus riziká **kontinuálnej liečby aspirínom**

Napriek hrozbe závažných nežiaducich účinkov (erózie a krvácanie z horného gastrointestinálneho traktu – GIT, hemoragická CMP) sa všeobecne akceptuje benefit dlhodobej preventívnej liečby aspirínom u vysoko rizikových pacientov, kde jednoznačne prevyšuje riziko pri rešpektovaní kontraindikácií a zohľadnení rizikového profilu pacienta (9). Pravidelné užívanie aspirínu v dávke ≤ 300 mg/deň znamená približne dvojnásobné zvýšenie rizika závažného krvácania z horného GIT (končiaceho exitom alebo vyžadujúceho transfúziu krvi). Observačné štúdie udávajú incidenciu 1 – 2/1 000 liečených pacientov za rok vo vekovej skupine 60 rokov, avšak výrazné zvýšenie na 7/1 000/rok v skupine 80-ročných pacientov. Stúpajúcim vekom sa zvyšuje fatalita krvácania. Atributívne riziko hemoragickej CMP pripisované aspirínu je asi 0,1/1 000/rok (10). Existuje názor o preventívnom podávaní aspirínu každému nad 50 rokov. Jednoznačný výklad protekcie oslabujú posledné výsledky metaanalýz štúdií primárnej prevencie (osoby bez diagnostikovanej KV choroby), ktoré poukázali na malý vplyv aspirínu na redukciiu CMP a smrti z vaskulárnych príčin (11). Na druhej strane výsledky štúdie the Women's Health Study síce preukázali protektívne pôsobenie aspirínu na CMP, ale nesignifikantnú redukciiu incidencie IM a mortality z KV príčin (12). Upozorňuje to na problematiku primárnej prevencie u žien.

Osobitne treba zväziť benefit primárnej prevencie u pacientov s diabetom 2. typu. Diabetes samostatne, či ako súčasť metabolického syndrómu predstavuje zvýšené riziko aterosklerózy, čo zdôrazňuje potrebu dostatočne účinnej antiagregačnej terapie. Metaanalýza Antiplatelet Trialists' Collaboration, ako aj štúdia Primary Prevention Project poukázali na nižšiu účinnosť aspirínovej liečby u pacientov s diabetom v porovnaní so skupinou nediabetikov s ostatnými rizikovými faktormi (13). Začiatok primárnej aspirínovej prevencie u pacientov s diabetom 2. typu preto zostáva zatiaľ záležitosťou individuálneho prístupu (14, 15).

Štúdie primárnej prevencie s aspirínom zahrnuli relatívne malý počet osôb vo veku ≥ 70 rokov, kde by potenciálny benefit liečby mohol byť najväčší. Údaje z observačných štúdií o zvýšenom riziku závažného krvá-

cania a jeho stúpajúcej fatalite vo vyššom veku poukázali na potrebu cielených randomizovaných štúdií na posúdenie skutočného benefitu takéhoto postupu (16). Odpoveď by mala dať štúdia ASPREE, ktorá randomizuje pacientov vo vekovej kategórii ≥ 70 rokov na aspirín (100 mg/deň) versus placebo.

Z uvedeného vyplýva, že nemáme k dispozícii dostatok relevantných dôkazov na rutinné uplatňovanie primárnej prevencie aspirínom u ľudí vyššieho veku. Benefit preventívnej terapie jednoznačne neprevyšuje riziko ani v mladšej vekovej kategórii osôb bez známeho KV ochorenia (10).

Otázka podávania aspirínu pacientom s chronickým srdcovým zlyháváním (CHSZ) je stále predmetom diskusií. Aspirín a ostatné NSA môžu potenciálne zhoršiť CHSZ exacerbáciou hypertenzie, antagonizovaním vazodilatačného efektu ACE inhibítorov (ACEI), alebo znížením glomerulárnej filtrácie, a tým modifikáciou účinku diuretík. Údaje z post-hoc analýz randomizovaných a observačných štúdií na danú tému sú konfliktné. V USA takmer polovica pacientov nedostáva preventívne aspirín po ukončení hospitalizácie pre CHSZ. Najväčšia doposiaľ realizovaná kohortová štúdia sledovala 24 012 pacientov (vekový priemer 79 ± 8 rokov) hospitalizovaných pre CHSZ a liečených štandardne odporúčanou terapiou vrátane ACEI. Po prepustení užívalo 54 % pacientov pravidelne aspirín. Výsledky sledovania dokumentovali signifikantne nižšiu mortalitu v skupine pacientov liečených aspirínom a prekvapujúco nižšie riziko rehospitalizácie pre CHSZ, a to aj u pacientov s hypertenziou a renálnou dysfunkciou. Nepreukázala sa ani klinická významnosť interakcie aspirínu s ACEI (17).

Aspirínová rezistencia – definícia, prevalencia, klasifikácia

Rezistenciu na antitrombocytarne látky opisujú viaceré aktuálne práce. Okrem aspirínu sa do popredia dostáva tiež otázka klopidogrelu (18). Používanie termínu aspirínová rezistencia je vo väčšine prípadov problematické. Z farmakologického aspektu ide o neschopnosť dosiahnuť farmakologický účinok na podklade farmakokinetických a farmakodynamických odchýlok. Klinická definícia hovorí o zlyhaní aspirínu pri KV prevencii, čiže pri redukcii IM, ischemickej CMP a náhlej smrti z kardiálnych príčin. Biochemická definícia vychádza z neschopnosti aspirínu preukázať inhibičný efekt na agregáciu trombocytov v laboratórnych testoch. Každá z nich má svoje praktické nedostatky, z čoho vyplýva potreba štandardnej a univerzálne akceptovanej definície AR.

Preto je asi vhodnejšie hovoriť o zlyhaní aspirínovej prevencie, čo azda lepšie vystihuje klinickú podstatu problému (19).

Prevalencia AR sa odhaduje pri rozličných klinických situáciách v rozmedzí 5 – 45 % (5, 7). Tento široký interval vyplýva z nejednotnosti diagnostických kritérií a použitých laboratórnych testov v jednotlivých klinických štúdiách. Dôkazom sú aj výsledky práce, ktorá vzbudila pozornosť analytickým prístupom, v ktorej autori zistili prekvapujúco nízky výskyt AR pod 1 % (20). Editor známeho časopisu Journal of the American College of Cardiology poukazuje na príčiny rozdielov v štúdiách, ktoré sa zaoberajú problémom AR, ale zároveň zdôrazňuje, že pokiaľ nebude k dispozícii relevantný diagnostický postup, bude zvýšený tlak na prijatie efektívnejších terapeutických postupov (21). Z toho vyplýva nevyhnutnosť zavedenia univerzálnej a dostatočne validnej metódy na detekciu AR, ktorá umožní prijať klasifikáciu so širokým konsenzom.

Podľa Schröra jestvujú tri základné typy aspirínovej rezistencie (22). Typ 1 – farmakokinetický – napriek dostatočnej inhibícii po pridaní aspirínu in vitro chýba inhibičný efekt aspirínovej liečby v dávke 100 mg/deň najmenej počas piatich dní na kolagénom indukovanú agregáciu trombocytov alebo syntézu TXA_2 . Ako jedna z možných príčin tohto typu rezistencie sa uvádza intra- a interindividuálna variabilita vo farmakokinetike pri podávaní nízkych antiagregačných dávok aspirínu. Za väčšinu prípadov zahrnutých v tomto type AR však pravdepodobne zodpovedá non-compliance pacientov. Patria sem i klinicky významné interakcie aspirínu s NSA. Pri tomto type AR sa nedosahuje efektívna koncentrácia liečiva v mieste pôsobenia na dosiahnutie žiadaného farmakodynamického efektu. Typ 2 – farmakodynamický – nedostatočný účinok aspirínu na agregáciu trombocytov a tvorbu TXA_2 po orálnej liečbe, ako aj po pridaní aspirínu in vitro, kedy je dostatok liečiva v oblasti efektora, ktorým je trombocyt. Predpokladá sa porucha na úrovni interakcie aspirínu s cieľovou molekulou, ktorou je enzým COX-1 v trombocytoch. Po koronárnom arteriálnom by-passe sa pozoroval výskyt zlyhania farmakoterapie až u 80 % pacientov. Presné mechanizmy vzniku rezistencie 2. typu nie sú známe. Uvažuje sa o zvýšenej expresii COX-2 v trombocytoch, ktorá je menej citlivá na pôsobenie aspirínu. Ďalej je to možný vplyv alternatívnych spôsobov syntézy TXA_2 pomocou COX-2 (monocyty, makrofágy, endotel). Diskutuje sa aj o otázke genetických polymorfizmov, ktoré sa týkajú génu COX-1 (oblasti Ser-529, Arg-120).

Pri 3. type rezistencie, označovanej tiež pseudorezistencia, aspirín inhibuje syntézu TXA_2 , ale nepreukazuje

predpokladaný vplyv na agregáciu trombocytov, a to ani u pacientov po orálnej terapii, ani in vitro. Po prekonaní ischemickej CMP sa pozoroval výskyt až asi 50 %. Predpokladá sa tu iný patomechanizmus indukovanej trombogénzy mozgového riečiska. Tento typ rezistencie poukazuje na limitovanú výpovednú hodnotu štúdií, ktoré využívajú rozličné laboratórne testy na diagnostiku AR. Skutočnú klinickú relevanciu, pokiaľ ide o zvýšené riziko aterotrombotických vaskulárnych príhod, či následné alternatívne terapeutické intervencie, je potrebné overiť v ďalších prospektívnych štúdiách.

Príčiny zlyhania aspirínovej prevencie

Pri zlyhaní aspirínu pri prevencii môže spolupôsobit viacerých prírodných faktorov (tabuľka 1). Treba znovu zdôrazniť, že ireverzibilná inhibícia COX-1 v trombocytoch nie je jediný mechanizmus, ktorý zodpovedá za antitrombotický efekt aspirínu. Svojím tzv. pleiotropným účinkom aspirín komplexne zasahuje do zložitej patogénzy aterotrombózy (23). Okrem individuálnej variability pacientov zohráva úlohu v dlhodobej účinnosti aspirínovej terapie aj časový faktor (24, 25). Výsledky z praxe dokladujú, že predovšetkým je potrebné stanoviť správnu diagnózu

Tabuľka 1 Možné príčiny zlyhania aspirínovej prevencie
Table 1 Possible causes of aspirin prevention's failure

Neaterotrombotická etiológia cievnych príhod

(Non-atherothrombotic etiology of vascular events)

- kardiálna embolizácia (Cardiac embolism)
- arteritída (Arteritis)

Komorbidity (Comorbidities)

- diabetes mellitus, dyslipidémia, CHRI (Diabetes mellitus, dyslipidaemia, CHRI)

Znížená dostupnosť aspirínu na úrovni COX-1

(Reduced availability of aspirin on the level of COX-1)

- ↓ compliance (↓ Compliance)
- neadekvátna dávka (Inadequate dosage)
- interakcie s inými NSA (Interactions with other NSAIDs)

Alternatívne spôsoby aktivácie trombocytov

(Alternative pathways of platelet activation)

- aktivácia cez ADP, trombín, kolagén, adrenalin (Activation by ADP, thrombin, collagen, adrenaline)
- alternatívne spôsoby syntézy TXA₂ (Alternative pathways of TXA₂ synthesis)

Zvýšený obrat trombocytov (Increased turnover of platelets)

- stresové faktory, napríklad koronárny by-pass (Stress factors, e.g. coronary bypass)

Genetické polymorfizmy (Genetic polymorphisms)

- enzýmy COX-1, COX-2, TXA₂-syntáza (Enzymes COX-1, COX-2, TXA₂ synthase)
- receptory pre kolagén, vWf, Ia/Ia, IIb/IIIa (Receptors for collagen, vWf, Ia/Ia, IIb/IIIa)
- variabilita inhibície faktora XIII aspirínom (Variability of factor XIII inhibition by aspirin)

Iné faktory (Other factors)

- vek, pohlavie, fajčenie, izoprostény (Age, gender, smoking, isoprostanes)

CHRI – chronická renálna insuficiencia (CRI – Chronic renal insufficiency), COX – cyklooxygenáza (Cyclooxygenase), NSA – nesteroidové antiflogistiká (NSAIDs – Non-steroidal anti-inflammatory drugs), ADP – adenosín difosfát (ADP – Adenosine diphosphate), vWf – von Willebrandov faktor (von Willebrand factor)

aterotrombotickej etiológii cievnych príhod a vylúčiť prípadnú kardiálnu embolizáciu alebo arteritídu.

Ženské pohlavie, vek, fajčenie, diabetes mellitus (DM), dyslipidémia a chronická renálna insuficiencia sa považujú za rizikové faktory zlyhania aspirínovej prevencie (22, 26).

Možné genetické príčiny zlyhania aspirínu pri prevencii poukazujú na genetické polymorfizmy COX-1, COX-2, prípadne TXA₂-syntázy. Uvádajú sa tiež polymorfizmy na úrovni trombocytárných glykoproteínových receptorov typu Ia/IIa, IIb/IIIa a receptorov pre kolagén a von Willebrandov faktor. Napokon je to geneticky podmienená variabilita inhibície koagulačného faktora XIII aspirínom (27).

Alternatívne spôsoby aktivácie trombocytov neoplynené aspirínom zahŕňajú pôsobenie viacerých látok, ako sú ADP, kolagén, trombín alebo adrenalin. Vplyv stresom indukovanej zvýšenej hladiny katecholamínov na agregáciu trombocytov bol dokumentovaný u pacientov s vyšším výskytom AR (7). Patrí sem aj už uvedená biosyntéza TXA₂ enzýmom COX-2, ktorého zvýšená expresia sa pozorovala v monocytoch, makrofágoch, cievnom endoteli a v mladých trombocytoch (21).

Zvýšený obrat a následné vyplavovanie trombocytov z kostnej drene pod vplyvom stresu (napríklad koronárny by-pass) znamená vzhľadom na krátky plazmatický polčas aspirínu (asi 20 minút) prítomnosť nových trombocytov nevystavených antiagregačnému účinku (22).

Nedostatočná compliance pacientov pravdepodobne nebola zohľadnená vo viacerých štúdiách s údajom o vysokej prevalencii AR. V súčasnosti sa pokladá za dôležitý faktor pri zlyhaní aspirínovej prevencie. Nevyhnutne väčšiu pozornosť musí venovať lekár, predovšetkým v úsilí o dôkladné klinické monitorovanie antiagregačnej terapie.

Otázka poddávkovania a adekvátnej preventívnej dávky aspirínu stále nie je definitívne doriešená. Pohybuje sa v intervale 75 – 325 mg/deň v závislosti od konkrétneho pacienta a indikácie. Laboratórne sa síce preukázalo, že už dávka 30 mg/deň zabezpečí takmer kompletnú blokádu syntézy TXA₂ v trombocyte (28), ale interakčné faktory (potrava, lieky) môžu významne znížiť dostupnosť liečiva na receptore, z čoho vyplýva nedostatočná účinnosť tzv. supernízkych dávok.

Izoprostény, látky podobné prostaglandínom typu F, vznikajú neenzymatickou oxidáciou kyseliny arachidónovej, katalyzovanou voľnými radikálmi. V súvislosti s AR sa uvádzajú pre svoj vazokonstrikčný a proagregačný efekt podobný TXA₂. Ich zvýšená produkcia sa pozorovala účinkom fajčenia a pri stavoch, ako sú DM, hyperlipoproteiémia a nestabilná angína pectoris. V budúcnosti sa zdá

byť sľubné ich využitie ako markerov oxidačného stresu, ako aj pri hodnotení efektivity antioxidačnej terapie u pacientov s KV ochorením (29, 30).

Interakcie aspirínu s ostatnými NSA ako jednu z relevantných, ale zároveň preventabilných príčin zlyhania aspirínovej prevencie opíšeme podrobnejšie v nasledujúcej stati.

Dostupnosť aspirínu na mieste pôsobenia – problém interakcií

V ostatnom čase sa problému klinicky významných interakcií s inými NSA venuje zvýšená pozornosť vzhľadom na zníženie preventívneho antitrombotického účinku aspirínu. NSA patria medzi lieky s najväčšou spotrebou všeobecne a viaceré z nich sú voľnopredajné, z čoho vyplýva ich vysoká dostupnosť pre pacienta. Dôsledkom je ich používanie, nekontrolované lekárom, vo forme samoliečiteľstva. Na rozdiel od aspirínu neselektívne inhibítory COX, ako sú diklofenak, ibuprofén alebo naproxén, síce blokujú COX-1, ale ide o reverzibilný a krátkodobý efekt. Pri pravidelnom súbežnom podávaní s aspirínom kompetíciou o aktívne väzbové miesto na COX-1 znemožnia nadviazanie kyseliny acetylsalicylovej na receptor trombocytu a tým uplatnenie predpokladaného antiagregačného účinku (31). V tomto prípade ide o farmakodynamický typ interakcie. Okrem in vitro a ex vivo experimentov sa doposiaľ štúdiami dokladuje klinická významnosť interakcie s ibuprofénom. Jedným z dôkazov je prospektívna štúdia uverejnená v časopise *Lancet* (32). Jej autori sledovali počas troch rokov skupinu 7 107 pacientov s chronickým KV ochorením, ktorí užívali pravidelne aspirín (75 – 325 mg/deň) samostatne, v kombinácii s ibuprofénom (1 210 mg/deň), diklofenakom (117 mg/deň) alebo inou látkou so skupiny NSA. Výsledkom štúdie bolo klinicky signifikantné zvýšenie celkovej, ako aj KV mortality v skupine pacientov, ktorí užívali aspirín spolu s ibuprofénom v porovnaní s pacientmi liečenými len aspirínom. Zvýšenie rizika mortality sa ale nepozorovalo u pacientov, ktorí užívali aspirín s diklofenakom, prípadne s iným NSA. Pri diklofenaku sa predpokladá vyššia selektivita voči COX-2 a u ostatných NSA väzba na iné špecifické miesto v rámci molekuly COX-1 v porovnaní s aspirínom. Aj iná štúdia potvrdila klinický význam interakcie s ibuprofénom u pacientov s reumatickým ochorením v priemernej protizápalovej dávke a frekvenciou užívania najmenej štyrikrát týždenne (31). Ako bezpečné vzhľadom na interakciu sa ukázalo podanie aspirínu dve hodiny pred užitím dávky ibuprofenu, čo sa vysvetľuje krátkym biologickým

plazmatickým polčasom aspirínu. Podanie liekov v opačnom poradí však už znamenalo zvýšené riziko interakcie a následného zlyhania preventívnej terapie. Otázka interakcie s ostatnými NSA je predmetom ďalších štúdií. Najviac sa diskutuje o naproxéne, látke s dlhým plazmatickým polčasom a indometacíne, ktorý patrí medzi najsilnejšie inhibítory COX-1 (23, 32).

V súčasnosti môže prispieť k závažnosti výsledkov u problému hodnotenia klinickej významnosti interakcií vhodná laboratórna diagnostika.

Dávka – aspirínová dilema

Jedným z najjednoduchších spôsobov riešenia problému zlyhávania farmakoterapie aspirínom bolo zvyšovanie dávky. Dodnes existujú odporúčania, najmä zo strany neurologických spoločností, ktoré považujú za vhodnejšie dávky 300 mg a viac (4).

Treba mať na pamäti, že každé zvyšovanie dávky znamená zvýšenie rizika závažných nežiaducich účinkov z oblasti GIT a benefit takéhoto postupu pre pacienta nie je jednoznačný. Výskyt gastrotoxicity je dávkovo závislý fenomén a najmä u predisponovaných osôb môže mať fatálne následky. Štúdie u starších pacientov jednoznačne preukázali, že tento spôsob nie je vhodnou alternatívou. Kombinácia nízkej dávky aspirínu (25 mg) s dipyridamolom v štúdiu ESPS-2 preukázala efektivitu a dobrý bezpečnostný profil pri sekundárnej prevencii ischemickej CMP (33).

Zvyšovanie dávky aspirínu sa teda pri dlhodobej liečbe pre uvedené riziko neodporúča, a to napriek tomu, že niektoré práce poukázali na zníženie výskytu aspirínovej rezistencie stanovenej príslušným laboratórnym testom (7).

Laboratórne metódy detekcie AR

Detekcia aspirínovej rezistencie sa zakladá na použití viacerých laboratórných testov (**tabuľka 2**). Kritériá dostatočnej senzitivity a špecificity pre rutinné využitie formou skríningu však v súčasnosti nespĺňa žiaden z nich (23). Zvolené kritériá pre aspirínovú rezistenciu autorami jednotlivých štúdií, použitá metóda, ako aj agonisty trombocytov sa odlišujú. To všetko má vplyv na výsledný široký interval prevalencie aspirínovej rezistencie (5 – 45 %). Z dostupných laboratórných metód najviac korelujú s KV rizikom optická agregometria a stanovenie hladiny 11-dehydroTXB₂ v moči. Ide o stabilný metabolit a zároveň marker in vivo produkcie TXA₂. Dôkaz alternatív-

Tabuľka 2 Laboratórne metódy detekcie AR
Table 2 Laboratory methods of AR detection

Metóda (Method)	Výhody (Advantages)	Limitácie (Limitations)
Optická agregometria (Optical aggregometry)	↑ dostupnosť (Availability) koreluje s KP (Correlates with CE)	↓ špecifita (Specificity), senzitivita? (Sensitivity), laboratórne náročná (Laboratory difficult)
PFA-100, RPFA 11-dehydroTXB ₂ v moči (Urinary 11-dehydroTXB ₂)	jednoduchosť (Simplicity), časovo nenáročné (Time simple) koreluje s KP (Correlates with CE)	↓ špecifita (Specificity), senzitivita? (Sensitivity), korelácia s KP? (Correlation with CE) ↓ špecifita? (Specificity), senzitivita? (Sensitivity), reprodukovateľnosť? (Reproducibility)
Čas krvácania (Bleeding time)	jednoduchosť (Simplicity), dostupnosť (Availability)	↓ špecifita (Specificity), ↓ senzitivita (Sensitivity), ↓ reprodukovateľnosť (Reproducibility), korelácia s KP? (Correlation with CE)

KP – klinické príhody (CE – Clinical events), PFA – analyzátor funkcie trombocytov (Platelet function analyser), RPFA – rýchly analyzátor funkcie trombocytov (Rapid platelet function analyser), AR – aspirínová rezistencia (Aspirin resistance)

nych zdrojov syntézy TXA₂ do istej miery limituje špecifitu tohto neinvazívneho testu. Časovo nenáročná metódy predstavujú PFA-100 systém (platelet function analyser) a RPFA (rapid platelet function analyser), pričom výsledky PFA-100 testu dobre korelovali s výsledkami optickej agregometrie. Zároveň ide o jedinú dostupnú metódu, ktorá simuluje aktiváciu trombocytov v prostredí poškodenej cievy (3). Ako menej vhodná sa javí agregometria z plnej krvi, ktorá je napriek svojej výhodnej dostupnosti technicky náročná pre potrebu prípravy plazmy bohatej na trombocyty. Stanovenie času krvácania má veľmi nízku výpovednú hodnotu a získané výsledky sú iba orientačné. V jednej zo štúdií sa použila aj tromboelastografia z plnej krvi (18). Jej validita je však otázna. Sľubné sa zdá využitie sérových markerov, ako sú ligand CD40 a P-selektín, a to pre ich jednoduchosť a časovo nenáročnosť. Ich skutočný prínos je však zatiaľ otázkou budúcnosti a vyžaduje ďalšie sledovania (7, 19).

Korelácia výsledkov laboratórnej detekcie AR s výskytom klinických príhod

Napriek opísanému fenoménu AR zatiaľ nie je k dispozícii dostatok informácií, ktoré sa týkajú vzťahu laboratórnych dôkazov AR a rizika klinických príhod. Realizovaná prospektívna zaslepená štúdia sledovala v období dvoch rokov 326 pacientov so stabilizovaným KV ochorením, užívajúcich aspirín v dávke 325 mg/deň počas viac ako sedem dní. Ako laboratórna metóda na detekciu AR sa použila optická agregometria. Primárne sledované parametre zahŕňali celkovú mortalitu, výskyt IM a CMP. Aspirínová rezistencia podľa zvolených kritérií sa vyskytovala u 17 pacientov (5,2 %), u ktorých sa zároveň pozorovalo viac ako trojnásobné zvýšenie rizika celkového úmrtia, IM alebo CMP v porovnaní so skupinou bez AR (24). Išlo však o relatívne malý súbor sledovaných pacientov.

Stanovenie koncentrácie 11-dehydroTXB₂ v moči vo vzťahu k výskytu IM, CMP a KV mortality u pacientov

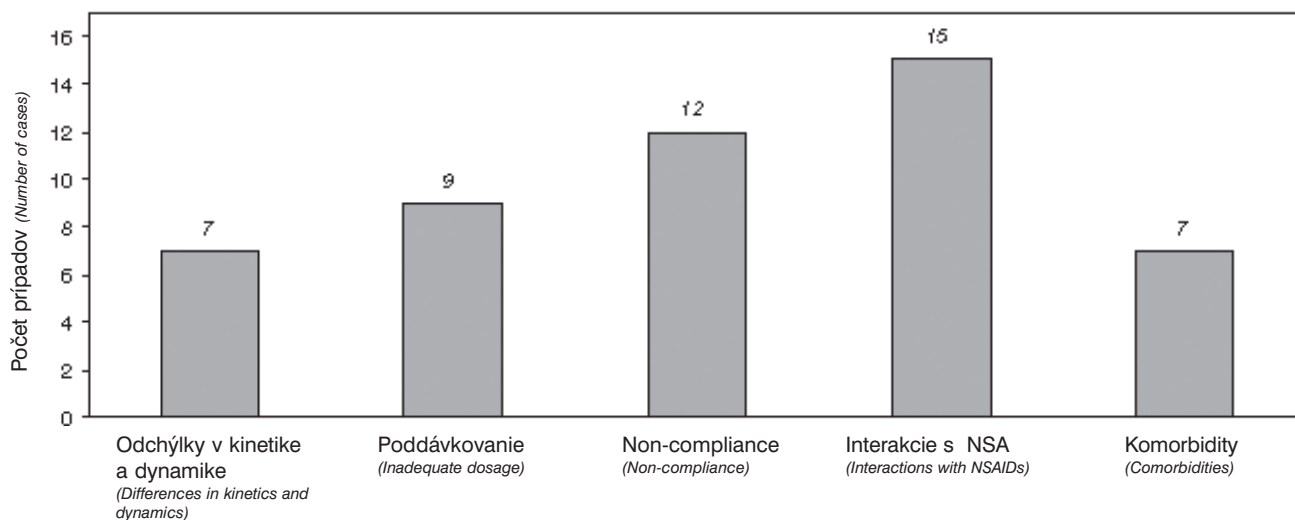
zahrnutých v štúdiu HOPE taktiež potvrdilo koreláciu AR s rizikom vzniku závažných KV príhod. U pacientov pravidelne liečených aspirínom zvýšená hladina 11-dehydroTXB₂ v moči znamenala významné zvýšenie rizika IM a KV mortality (34). Pri známej limitácii v súčasnosti dostupnej diagnostiky AR je však potrebné realizovať väčšie prospektívne štúdie a zohľadniť iné príčinné faktory zlyhania aspirínovej prevencie.

Alternatívy aspirínovej prevencie

V prípade identifikácie pacientov s rizikom zlyhania aspirínovej prevencie pomocou vhodnej laboratórnej metódy prichádzajú do úvahy niektoré alternatívne terapeutické postupy.

Jednou z možností je kombinovaná liečba s klopidogrelom, novším zástupcom zo skupiny tienopyridínov. Ten na rozdiel od aspirínu špecificky inhibuje ADP indukovanú agregáciu trombocytov. Kombináciou oboch liečiv s odlišným mechanizmom účinku sa ovplyvňujú dva nezávislé spôsoby aktivácie trombocytov. Výsledkom je synergický antitrombocytárny účinok. Musíme ale rátať s určitým nárastom rizika krvácania (19). Efektivitu a bezpečnosť tohto postupu bližšie zhodnotí prebiehajúca štúdia CHARISMA, ktorá randomizovala pacientov s KV rizikom liečených aspirínom s pridaním klopidogrelu alebo placeba v kontrolnej skupine. Štúdia CURE preukázala zlepšenie prognózy pacientov s akútnym koronárnym syndrómom (AKS) bez elevácie ST segmentu po pridaní klopidogrelu k aspirínu v porovnaní so samostatnou liečbou aspirínom (35).

Inou diskutovanou alternatívou je monoterapia klopidogrelom (4, 6). Jej uplatnenie prichádza do úvahy aj v prípade kontraindikácie liečby aspirínom (alergia, ulkusová choroba v anamnéze). Od cenovo dostupnejšieho a u nás stále ešte používaného tiklopidínu má klopidogrel lepší bezpečnostný profil pri minimálne rovnakej účinnosti podloženej viacerými klinickými štúdiami. Naj-



Graf 1 Príčinné faktory zlyhania aspirínovej prevencie (Dotazníková metóda-lekári, 2005)
Graph 1 Causative factors of the aspirin prevention failure (Questionnaire-physicians, 2005)

závažnejší nežiaduci účinok liečby tiklopidínom – leukopénia (výskyt asi 1 %), je hlavný dôvod, prečo sa od jeho používania pri terapii ustupuje (36). Štúdia CAPRIE dokumentovala vyššiu účinnosť klopidogrelu pri prevencii KV príhod pri súčasne menšom riziku závažných nežiaducich účinkov v porovnaní s aspirínom, pričom z terapie najviac profitovali pacienti s ischemickou chorobou dolných končatín (37). Naznačila tiež jeho možné výhodné použitie pri sekundárnej prevencii u diabetikov, kde aspirín nepreukazuje dostatočnú účinnosť. Prebiehajúca prospektívna randomizovaná štúdia ASCET má za cieľ stanoviť účinnosť preventívnej liečby klopidogrelom (75 mg/deň) u pacientov so stabilnou ICHS, u ktorých sa metódou PFA-100 zistil nedostatočný antiagregačný efekt aspirínu (160 mg/deň). Súčasne sa porovnáva riziko výskytu klinických príhod v skupine pacientov s dostatočnou laboratórnou odpoveďou na aspirín s pacientmi spĺňajúcimi kritériá AR. V niektorých indikáciách samostatne alebo v kombinácii s aspirínom už tento liek s iným mechanizmom pôsobenia zaujal štandardné postavenie. Objavili sa už aj správy o rezistencii na klopidogrel, čo ešte viac komplikuje účinnú preventívnu farmakoterapiu aterosklerotických príhod (2, 38).

V štádiu klinického skúšania je selektívny blokátor trombocytárnych ADP receptorov prasugrel. Tento nový tienopyridín preukázal samostatne, ako aj v kombinácii s aspirínom účinnejšiu inhibíciu agregácie trombocytov ako klopidogrel pri podobnom bezpečnostnom profile. Jeho hlavné využitie sa predpokladá u pacientov s AKS, invazívne liečených perkutánou koronárnou intervenciou (Presented at American College of Cardiology, March 2005).

Výsledky dotazníkovej ankety

Pri zefektívňovaní preventívnej farmakoterapie bude zohrávať naďalej významnú úlohu aj uvedomenie a názor lekára. Na konferencii preventívnej kardiológie (Sliac 2005) sme uskutočnili dotazníkový prieskum u 50 lekárov z odborov interná medicína a kardiológia. So zlyhaním aspirínovej prevencie sa vo svojej praxi stretlo 34 (68 %) z nich. Priemerne 10 % pacientov muselo prerušiť antiagregačnú liečbu pre nežiaduce účinky. Pri otázke benefit vs riziko v populácii nad 70 rokov sa 35 (70 %) lekárov vyjadrilo v prospech benefitu aspirínovej prevencie. Časť výsledkov dotazníkovej ankety ilustruje **graf 1**, kde sa respondenti vyjadrili k možným príčinám zlyhania aspirínovej prevencie. Prekvapilo nás vysoké povedomie o interakciách aspirínu s NSA.

Záver

Antitrombotická preventívna liečba predstavuje naďalej závažný terapeutický problém. Aspirín ako základný liek v danej indikácii nemôže už vzhľadom na podstatu svojho účinku poskytnúť dostatočnú protekciu u všetkých skupín rizikových pacientov. Praktický význam klinicky a biochemicky definovanej aspirínovej rezistencie, ako aj jej prevalenciu nemožno presnejšie stanoviť, pokiaľ nebude dostupná štandardná a dostatočne validná laboratórna metóda, vhodná pre rutinnú prax.

Z momentálne dostupných metód jedine optická agrometria a stanovenie 11-dehydro TXB₂ v moči dokázateľne korelujú s výskytom klinických KV príhod. Prínos novších, časovo nenáročných testov v diagnostike AR (PFA-100, RPPA), je potrebné ešte overiť. Nielen z didaktického hľadiska, ale aj pre praktické rozhodovanie pri ďalšom vedení terapie je pravdepodobne správnejšie hovoriť o zlyhaní aspirínovej prevencie, pričom otázka významu aspirínovej rezistencie sa v súčasnosti kriticky prehodnocuje.

Pri hodnotení viacerých možných príčinných faktorov aspirínového zlyhania treba osobitne zdôrazniť otázku non-compliance a klinicky významné interakcie aspirínu s nesteroidovými antiflogistikami. Štúdiami podložená je interakcia s ibuprofénom. Zastúpenie a relevantnosť ostatných uvedených faktorov zostávajú zatiaľ nejasné a vyžadujú podrobnejšiu analýzu.

Na záver možno konštatovať, že napriek vysokej pravdepodobnosti zlyhania prevencie aspirín pre svoj dokázaný benefit a ekonomickú dostupnosť stále ostáva základným liekom pri dlhodobej kardiovaskulárnej prevencii u rizikovej populácie pacientov. Z praktického hľadiska je potrebné dôkladné monitorovanie liečby s dôrazom na zvyšovanie compliance pacientov a snaha o eliminovanie doposiaľ preukázaných rizikových faktorov zlyhania preventívnej antiagregačnej terapie.

Možno očakávať, že vyššia dostupnosť klopidogrelu v budúcnosti zmení význam tohto účinnejšieho a zdá sa aj bezpečnejšieho liečiva pri sekundárnej prevencii KV ochorení.

Práca vznikla za podpory grantu VEGA č. 1/2292/05.

Literatúra

1. Wiviott SD, Antman EA. Clopidogrel resistance: A new chapter in a fast-moving story. *Circulation* 2004;109:3064–3067.
2. Lev EI, Patel RT, Maresh KJ, et al. Aspirin and clopidogrel drug response in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the role of dual drug resistance. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:27–33.
3. Nosál R. Aspirínová rezistencia. *Interná med* 2006;6:53–55.
4. Patrono C, Rodríguez G. Low-dose aspirin for the prevention of atherothrombosis. *N Engl J Med* 2005;353:2373–2383.
5. Altman R, Luciani HL. The antithrombotic profile of aspirin. Aspirin resistance or simply failure? *Thrombosis Journal* 2004;2:1.
6. Remková A. Klinická farmakológia antitrombotík. In: Kriška M. a spol. *Memorix klinickej farmakológie*. Bratislava: SAP 2002:237–251.
7. Mason PJ, Jacobs AK, Freedman JE. Aspirin resistance and atherothrombotic disease. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:986–993.
8. Špác J, Vítovec J. Antitrombotiká. In: Vítovec J, Špínar J a spol. *Farmakoterapie kardiovaskulárních onemocnění*. Praha: Grada publishing, a. s. 2004:123–152.
9. Davies DM, Ferner RE, de Glanville H. *Davies's textbook of adverse drug reactions*. Suffolk: Chapman and Hall medical 1998:971.
10. Elwood P, Baigent C. Aspirin for everyone older than 50? *BMJ* 2005;330:1440–1443.
11. Antithrombotic Trialists' Collaboration: Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002;324:71–86.
12. Ridker PM, Cook NR, Lee IM, et al. A randomized trial of low-dose aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 2005;352:1293–1304.
13. Špínar J, Vítovec J, Kubecová J, et al. *Klinické studie v kardiologii*. Praha: Grada Publishing, spol. s.r.o. 2001:487.
14. Dukát A, Kriška M, Remková A, et al. Primárna prevencia koronárnych príhod kyselínou acetylsalicylovou. *Cardiol* 2003;12:203–205.
15. Remková A. Protrombotický stav ako jeden z liečebných cieľov pri metabolickom syndróme. *Interná med* 2006;6:8–13.
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;330:1306.
17. Masoudi FA, Wolfe P, Havranek EP. Aspirin use in older patients with heart failure and coronary artery disease: national prescription patterns and relationship with outcomes. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:955–962.
18. Tantry US, Bliden KP, Gurbel PA. Resistance to antiplatelet drugs: current status and future research. *Exp Opin Pharmacother* 2005;6:2027–2045.
19. Eikelboom JW, Hankey JG. Aspirin resistance: A new independent predictor of vascular events. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:966–968.
20. Tantry US, Bliden KP, Gurbel PA. Overestimation of platelet aspirin resistance detection by thrombelastograph platelet mapping and validation by conventional aggregometry using arachidonic acid stimulation. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:1710–1711.
21. Schneider DJ. On defining aspirin resistance. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:1710–1711.
22. Schrör K. Aspirin "resistance" or "non-responsiveness". Frechen: Druckerei Lichius 2004:96.
23. Hankey JG, Eikelboom JW. Aspirin resistance. *BMJ* 2004;328:477–479.
24. Gum PA, Kottke-Marchant K, Welsh PA, et al. A prospective, blinded determination of the natural history of aspirin resistance among stable patients with cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:961–965.
25. Campbell CL, Steinhilb SR. Variability in response to aspirin: do we understand the clinical relevance? *J Thromb Haemost* 2005;3:665–669.
26. Coma-Canella I, Velasco A, Castano S. Prevalence of aspirin resistance measured by PFA-100. *Int J Cardiol* 2005;101:71–76.
27. FitzGerald GA. Parsing an enigma: the pharmacodynamics of aspirin resistance. *Lancet* 2003;361:542–544.

-
28. Kvasnička J. Farmakoterapie poruch hemostázy. In: Marej J. a spol. Farmakoterapie vnitřních nemocí. Praha: Grada 2005:279–316.
 29. Patrignani P. Aspirin insensitive eicosanoid biosynthesis in cardiovascular disease. *Thromb Res* 2003;110:281–286.
 30. Ferroni P, Basili S, Falco A, et al. Platelet activation in type 2 diabetes mellitus. *J Thromb Haemost* 2004;8:1282–1291.
 31. Kimmel SE, Berlin JA, Reilly M, et al. The effects of nonselective non-aspirin non-steroidal anti-inflammatory medications on the risk of nonfatal myocardial infarction and their interaction with aspirin. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:985–990.
 32. MacDonald TM, Wei L. Effect of ibuprofen on cardioprotective effect of aspirin. *Lancet* 2003;361:573–574.
 33. Wilterdink JL, Easton DJ. Dipyridamole plus aspirin in cerebrovascular disease. *Arch Neurol* 1999;56:1087–1092.
 34. Eikelboom JW, Hirsh J, Weitz JI, et al. Aspirin-resistant thromboxane biosynthesis and the risk of myocardial infarction, stroke, or cardiovascular death in patients at high risk for cardiovascular events. *Circulation* 2002;105:1650–1655.
 35. The clopidogrel in unstable angina to prevent recurrent events trial investigators. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Eng J Med* 2001;345:494–502.
 36. Kriška M, Remková A. Antitrombotiká. In: Kriška M a spol. Riziko liekov v medicinskej praxi. Bratislava: SAP 2000:17–28.
 37. CAPRIE Investigator Study Group. *Lancet* 1996;348:1329–1339.
 38. Serebruany VL, Steinhubl SR, Berger PB. Variability in platelet responsiveness to clopidogrel among 544 individuals. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:246–251.