

REZISTENCE NA KYSELINU ACETYLSALICYLOVOU

Jaroslav Malý

II. interní klinika LF UK a FN Hradec Králové

Interv Akut Kardiolog 2005;4:192–193

Definice rezistence na kyselinu acetylsalicylovou (ASA) má svá úskalí, protože v sobě spojuje klinická a laboratorní kritéria. Rezistence na kyselinu acetylsalicylovou je definována jako neschopnost ASA bránit účinně kardiovaskulárním trombotickým komplikacím přes to, že ASA je řádně užívána. Dále jako neschopnost mít vliv na laboratorní testy, které umožňují sledovat destičkovou aktivitu⁽¹²⁾. Je zajímavé, že již v roce 1966 Quick definoval ASA rezistenci jako neschopnost prodlužovat krvácivost u nemocných s vonWillebrandovou chorobou po podání ASA. Definovat rezistenci na ASA je obtížné, protože se defini-

ce vztahuje ke klinickému efektu ASA, nikoliv jen k laboratorní kontrole účinku ASA in vitro⁽³⁾. V tabulce 1 jsou uvedeny faktory, které mohou ovlivňovat ASA rezistenci.

Na rezistenci na kyselinu acetylsalicylovou upozorňuje v poslední době řada studií, z nichž některé jsou uvedeny v tabulce 2.

Ne všechny metody jsou podle SSC mezinárodní hematologické společnosti vhodné pro průkaz ASA rezistence⁽¹⁴⁾.

Tabulka 3 uvádí metody dle výtěžnosti dle hodnocení SSC (SSC – Scientific and standardization committee).

Do mechanismu vzniku ASA rezistence zasahuje řada podnětů. Bylo prokázáno, že hypercholesterolemie vede ke zvýšenému počtu destičkových agregátů a ke zvýšení syntézy tromboxanu A₂. Dochází ke zvýšení tvorby trombinu a tím klesá antitrombotický efekt ASA. Pokles cholesterolu může být jedním z faktorů snížení ASA rezistence⁽¹⁵⁾. Dalším zajímavým faktem z poslední doby je údaj jak hyperkoagulační stav po akutním srdečním infarktu a nestabilní angíně pectoris, či aortokoronárním by-passu snižuje senzitivitu na antitrombotika. Nemocní jsou

Tabulka 1. Faktory ovlivňující aspirinovou rezistenci

Klinické faktory	Buněčné faktory	Genetické polymorfizmy
nízké dávkování, nebo nepravidelné dávkování ASA	regenerovaná, neinhibovaná cyklooxygenáza 1 v jaderných buňkách	polymorfismus COX-1 (alteruje aktivní místo a brání acetylaci aspirinem), COX-2, Tromboxan A ₂ syntetázy
non compliance nemocného	zvýšená exprese COX-2 mRNA	polymorfismus GPIIb/IIIa, Ib/V/IX, a IIb/IIIa receptoru
poruchy vstřebávání ASA	zvýšení noradrenalinu	polymorfismus kolagenového receptoru
interakce s ibuprofenem (interakce s acetylací ASA)	tvorba 8-iso-PGF _{2alpha}	polymorfismus receptoru pro von Willebrandův faktor
akcentace shlukování destiček zevními faktory (kouření, stres)	zvýšený obrát destiček v kostní dřeni jako odpověď na stres (například po aortokoronárním by-passu)	polymorfismus faktoru XIII Val34Leu, který vede k inhibici aktivace faktoru XIII při léčbě ASA
cévní uzávěry, které nevznikají na podkladě aterosklerózy (embolizace, vegetace, nádorové hmoty, umělé látky)	zvýšená senzitivita destiček na kolagen a ADP	
arteritidy	aktivace destiček například aktivitou červených krvinek	

Tabulka 2. Některé studie, udávající prevalenci rezistence na ASA

Studie	Dávka ASA v mg	Metoda stanovení ASA rezistence	Kritéria ASA rezistence	Prevalence ASA rezistence
nemocní po aortokoronárním by-passu ⁽²⁾	325	krvácivost	neproloužení krvácivosti	43 %
nemocní se stabilní ischemickou chorobou srdeční ⁽⁶⁾	325	PFA 100 + ADP a kolagenová agregace	normální čas po kolagenu a adrenalinu	9,5 %
nemocní po náhlé cévní příhodě mozkové ⁽⁸⁾	325	agregometrie, ADP, EPI, Col, ARA		25 %
nemocní se stabilní anginou pectoris ⁽¹¹⁾	160	PFA 100	closure time <185 sec	29,2 %
nemocní se stabilní anginou pectoris ⁽¹⁾	ASA 160 ASA 75 + Coumadin	PFA 100	closure time <196 sec	1,36 % 2,4 %
nemocní se stabilní anginou pectoris ⁽¹³⁾	325	ulegra – RPFA	ARU > 550	23,0 %
nemocní po elektivní PCI ⁽⁹⁾	80–325	ulegra – RPFA	ARU > 550	19,2 %
nemocní po náhlé cévní příhodě mozkové ⁽⁴⁾	325	močová koncentrace 11-dehydrothromboxanu B ₂	zvýšení oproti kontrolní skupině	prevalence nestanovena

Legenda: PFA 100 – platelet function analyser, RPFA – rapid platelet function analyser

Tabulka 3. Metody dle výtěžnosti dle hodnocení SSC (SSC – Scientific and standardization committee)

Test	Metoda	Výhody	Nevýhody
agregace destiček	optické metody	dobrá korelace s klinikou	nespecifické nejasná senzitivita laboratorně obtížné závislé na interpretaci
agregace destiček	poloautomatické měření aktivity destiček (PFA 100, Ultegra RPFA)	jednoduché, rychlé	nespecifické nejasné senzitivity nejasné korelace s klinikou
krvácivost	vyšetření kapilární krvácivosti z řezu	jednoduché použitelné snadno	nespecifické nesenzitivní závislé na provedení omezená reprodukovatelnost nejasná korelace s klinikou
tvorba tromboxanu	vyšetření metabolitů tromboxanu v moči	korelace s klinikou	nejasná specifická nejasná senzitivita nejasná reprodukovatelnost

méně citliví od 7 dnů do 3 měsíců po inzultu⁽¹⁰⁾. Nemocní s rezistencí na ASA mají větší četnost fatálních i nefatálních koronárních příhod než respondeři. Rezistence na ASA je považována za nový rizikový faktor arteriální trombózy⁽⁷⁾.

Dalšími závažnými jevy jsou polymorfizmy glykoproteinu IIIa a polymorfismus XIII Val34Leu, který vede k inhibici aktivace FXIII aspirinem⁽⁵⁾.

Závěr

- Rezistence na ASA zůstává nevyřešeným problémem a vyvolává stále podobné otázky:
- Jsou všichni nemocní citliví k ASA?
- Existuje rezistence na ASA nebo jde jen o důsledek poddávkování ASA lékařem či non compliance nemocného, který lék neužívá dostatečně?
- Jakými metodami se dá rezistence zjišťovat? Jsme schopni označit nemocného s ASA rezistencí?
- Jaká je skutečná prevalence rezistence na ASA u nemocných s různými formami ischemické choroby srdeční?
- Má rezistence na ASA klinický význam nebo jde o laboratorní jev?

- Je to rezistence trvalá, přechodná, či více závislá na úpravě rizikových faktorů aterosklerózy či závislá na dávce ASA?

Práce byla podpořena grantem IGA MZ č NR 8036-3/04 a výzkumným záměrem MZd ČR MZO 00179906.

Literatura

1. Andersen K, Hurlen M, Arbesen H, Seljeflot I. Aspirin non-responsiveness as measured by PFA-100 in patients with coronary artery disease. *Thromb Res* 2002; 108: 37–42.
2. Buchanan MR, Bister SJ.: Individual variation in the effects of ASA on platelet function: implications for the use of ASA clinically. *Can. J. Cardiol.* 1995; 11: 221–227.
3. Bultas J, Karetová D. Léčba trombotických stavů – kde jsme a kam se ubíráme. *Remedia* 2004; 14, 2: 182–200.
4. 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.
5. Eikelboom JW, Hankey GJ. Aspirin resistance: a new independent predictor of vascular events? *J Am Coll Cardiol.* 2003; 41, 6: 966–968.
6. Gum PA, Kottke Marchant K, Poggio ED, Welsh PA, Brooks L, Sapp SK, Topol EJ. Profile and prevalence of aspirin resistance in patients with cardiovascular disease, *Am. J. Cardiol* 2001; 88: 230–235.
7. 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, 6: 961–965.
8. Helgason CM, Bolin KM, Hoff JA, Winkler SR, Mangat A, Tortorice KL, Brace LD. Development of aspirin resistance in persons with previous ischemic stroke. *Stroke.* 1994; 25, 12: 2331–2336.
9. Chen WH, Lee PY, Ng W, et al. Aspirin resistance in associated with a high incidence of myonecrosis after non-urgent percutaneous coronary intervention despite clopidogrel pretreatment. *J Am Coll Cardiol.* 2004; 43: 1122–1126.
10. Lee PY, Chen WH, Ng W, Cheby X, Kwok JY, Tse HF, Lau CP. Low-dose aspirin increases aspirin resistance in patients with coronary artery disease. *Am. J. Med.* 2005; 118, (7): 723–727.
11. Macchi L, Christiaens L, Brabant S, Sorel N, Allal J, Mauco G, Blizard A. Resistance to aspirin in vitro is associated with increased platelet sensitivity to adenosine diphosphate. *Thromb Res* 2002; 107: 45–49.
12. Malý J. Vyšetření aktivity destičkových funkcí se vztahem k rezistenci na kyselinu acetylsalicylovou *Vnitřní Lék.* 2005; 51, 2: 157–162.
13. McKee SA, Sane DC, Dellargyris EN. Aspirin resistance in cardiovascular diseases: A review of prevalence, mechanisms and clinical significance. *Thromb. Haemost.* 2002; 88: 711–715.
14. Michelson AD, Cattaneo M, Eikelboom JW, et al. Aspirin resistance: position paper of the working group on aspirin resistance. *Journal of Thrombosis and Haemostasis.* 2005; 3: 1309–1311.
15. Patrono C. Aspirin resistance: definition, mechanism and clinical read-outs. *J. Tromb. Haemost.* 2003; 1: 1710–1713.