

Hodnocení účinnosti kyseliny acetylsalicylové u osob s chronickou ischemickou chorobou srdeční

Hana Ševčíková, Jan Vojáček, Josef Bis, Robert Ševčík

I. interní klinika, Fakultní nemocnice Hradec Králové, Univerzita Karlova Praha, Lékařská fakulta Hradec Králové

Relativně známým fenoménem v kardiologii je nedostatečná inhibice destičkové aktivity při standardní protideštičkové léčbě. Problémem je správná definice (nejčastěji volíme termín selhání léčby či vysoká reziduální destičková reaktivita). Existuje řada příčin nedostatečné suprese destičkové aktivity při terapii a k dispozici je řada testů k monitorování destičkových funkcí. Otázkou je role zánětu a dědičných vlivů ve vztahu k destičkové aktivitě. Problematika selhání protideštičkové léčby je tématem řady odborných prací. Hlavní otázkou nadále zůstává klinický význam laboratorně zjištěných výsledků a možnost použití monitorování destičkových funkcí v rutinní praxi s cílem optimalizace terapie u pacientů s ischemickou chorobou srdeční.

Klíčová slova: destičková reaktivita, antiagregační léčba, kardiovaskulární riziko.

Acetylosalicylic acid efficacy assessment in patients with stable coronary artery disease

Inadequate platelet suppression by acetylosalicylic acid is a relatively well known phenomenon in cardiology. How to define it properly? Persistent high residual platelet reactivity or treatment failure seems to be the best term. There are several reasons for an inadequate platelet suppression and several techniques may be used to assess platelet function and the effectiveness of antiplatelet therapy. The role of inflammation and genetic polymorphisms in high residual platelet activity and atherothrombosis was studied with inconsistent results. There are still no clinical data to support change in antiplatelet therapy in the correlation with the laboratory results in patients with coronary artery disease.

Key words: platelet reactivity, antiplatelet agents, cardiovascular risk.

Interv Akut Kardiolog 2011; 10(2): 58–60

Kyselina acetylsalicylová a její postavení v terapii ischemické choroby srdeční

Nejčastější příčinou chronické ischemie myokardu je koronární ateroskleróza. Důležitou roli v patofyziologii aterosklerózy a atherotrombózy hrají krevní destičky. Klíčové postavení v terapii ischemické choroby srdeční proto mají protideštičkové léky. Kyselina acetylsalicylová (ASA) patří mezi nejdéle a nejčastěji používané léky s antiagregačním efektem a má své postavení v primární i sekundární prevenci ischemické choroby srdeční. Physician's Health Study v letech 1988–1989 prokázala 44% snížení incidence prvního infarktu myokardu u mužů léčených ASA proti placebu. U pacientů s akutním infarktem myokardu ve studii ISIS-2 samotná ASA podaná během 24 hodin snížila mortalitu o 23%, její efekt byl významný bez ohledu na to, zda byla současně podána trombolýza či nikoliv a zda byla ASA podána do 6 hodin či mezi 6–24 hodinami (1). V sekundární prevenci ischemické choroby srdeční ASA snižuje riziko vaskulárních příhod o 23% u osob s vysokým kardiovaskulárním rizikem (2).

Fenomén „aspirinová rezistence“

Relativně známým patofyziologickým fenoménem (popisovaným v literatuře) je nedosta-

tečná inhibice destičkové aktivity při protideštičkové léčbě, která bývá spojena se zvýšenou incidencí trombotických kardiovaskulárních příhod (3, 4, 5). Navzdory prokázanému benefitu protideštičkové terapie bylo popsáno relativně vysoké absolutní riziko rekurence kardiovaskulárních trombotických příhod (8–18%) po dvou letech (6). Vzhledem k opakovaným kardiovaskulárním příhodám navzdory protideštičkové léčbě se v literatuře začal objevovat pojem „aspirinová rezistence“, jejíž prevalence je popisována mezi 5–45 (60)% v závislosti na použité laboratorní metodice a komorbiditách (7). Problémem zůstává, jak správně definovat daný fenomén. Dříve se používal již zmíněný termín „rezistence na kyselinu acetylsalicylovou“ – klinicky definováno rozvojem kardiovaskulárních trombotických příhod i přes pravidelné užívání, laboratorně pak definováno nedostatečnou inhibicí agregace trombocytů in vitro (2, 8, 9, 10). Pojem „rezistence“ se zdá být ale poněkud zavádějící. V literatuře se nyní setkáváme s označením selhání léčby (treatment failure) či vysoká reziduální destičková reaktivita při ASA terapii (high residual on-treatment platelet reactivity) (11). Vedle přesné definice zůstává otázkou i vlastní prevalence vysoké reziduální destičkové reaktivity u osob s chronickou ischemickou chorobou srdeční (vzhledem k rozdílu

ve studijních populacích, absenci přesné definice a chybějící standardizované metodice testování destičkových funkcí) (12). Ačkoliv byla v řadě studií prokázána korelace mezi vysokou reziduální destičkovou reaktivitou a vyšším kardiovaskulárním rizikem, doporučené postupy zatím nepodporují v praxi rutinní monitorování destičkových funkcí s následnou úpravou protideštičkové terapie (stále chybí přesná definice, laboratorní standard k testování destičkových funkcí a dostatečné množství studií posuzujících klinickou významnost) (13).

Možné příčiny nedostatečné suprese destičkové aktivity a možnosti testování destičkových funkcí

Existuje řada příčin nedostatečné suprese destičkové aktivity při terapii ASA (která je irreverzibilním inhibitorem agregace trombocytů). Mezi možné příčiny patří: noncompliance v terapii, neadekvátní dávkování, malabsorpce, lékové interakce (zejména nesteroidní protizánětlivé léky – NSAID – kompetující o vazebné místo), fyzická zátěž, stresové reakce, stavy se zvýšeným obrátem trombocytů (po aortokoronárním bypasmu, hyperaktivace zánětem apod.), hyperkoagulační stavy, přidružené choroby ovlivňující destičkové funkce, zvýšená aktivita cyklooxygenázy-2 (COX-2)

izoenzymu, indukce agregace trombocytů neblovatelná ASA (erytrocyty, trombinem, kolagenem, adrenalinem, cytokiny indukovaná), genové polymorfizmy (COX-1, COX-2, tromboxanA2-syntetázy, glykoproteinového Ia/Ia, Ib/V/IX a IIb/IIIa receptoru, receptoru pro von Willebrandův faktor, kolagenového receptoru, faktoru XIIIVal34Leu) (8, 14, 15, 16). Stupeň odpovědi trombocytů na ASA je hodnocen jako respondér nebo non-respondér na základě výsledků laboratorního testování destičkových funkcí. Metody používané ke stanovení účinnosti protideštičkové terapie lze rozdělit na metody in vivo či in vitro (tabulka 1) (17). Za zlatý standard byla považována optická agregometrie – založená na stanovení změny optické hustoty v plazmě bohaté na trombocyty po přidání induktoru agregace (18) (specifický induktor agregace – kyselina arachidonová x nespecifické induktory agregace – kolagen, adenosindifosfát – ADP, ristocetin, epinefrin, kationický propylgalát). Při použití méně specifických induktorů agregace trombocytů může být vysoká reziduální destičková reaktivita detekována ve vyšším procentu (19, 20). Nevýhodou je tudíž variabilita výsledků v závislosti na použitém induktoru a jeho koncentraci a otazná specifita a senzitivita (vzhledem k nestabilitě trombocytů a chybějícím standardům) (8, 17). Byly hledány další vhodné testy k monitorování účinnosti protideštičkové terapie. Byly vkládány naděje do PFA-100 (Platelet Function Analyzer 100), ovšem byla zjištěna relativně vysoká prevalence reziduální destičkové reaktivity při použití této metody (výsledky mohou být ovlivňovány inadekvátní koncentrací citrátu) (21–23). Většina testů byla kritizována zejména pro nemožnost napodobit co nejvíce fyziologické podmínky aktivace trombocytů (11). Dalším problémem používaných metod k testování destičkových funkcí je velká variabilita získaných výsledků (kdy výsledky získané různými metodami vzájemně nekorelují) (12, 22, 24).

Relativně nové otázky v problematice selhání protideštičkové léčby a koronární aterosklerózy

Zajímavou otázkou zůstává role zánětu ve vztahu k destičkové aktivitě, která dosud nebyla zcela objasněna (25). Destičky a některé jejich aktivátory mohou být ovlivněny zánětlivým procesem (26). Problematika vztahu destičkové aktivity a zánětu má svou roli zejména v patogeneze akutních koronárních syndromů, hladiny tkáňového faktoru (TF) a plazmatického inhibitoru tkáňového faktoru (TFPI) mohou být pojítkem mezi trombotickým a zánětlivým procesem. Trombogenní efekt zánětu může být vysvětlován zvýšením hladiny TF

Tabulka 1. Metody k monitorování účinnosti protideštičkové terapie

Metoda	Pozitiva	Negativa
krvácivost	jednoduché	závislé na řadě faktorů
tromboglobulin, PF4, solubilní P selektin v séru, 11-dehydrotromboxan B2 v moči	korelace s klinikou	mimodeštičkové zdroje tromboxanu závislost na renálních funkcích
optická agregometrie	zlatý standard	variabilita výsledků
PFA-100	jednoduché, rychlé, plná krev	nejasná korelace s klinikou, spíše nevhodná k monitorování efektu protideštičkových léků
ULTEGRA (rapid platelet function assay)	jednoduché, rychlé, plná krev	málo flexibilní

a snížením hladiny TFPI provázeným zvýšením destičkové aktivity (a sníženou odpovědí na protideštičkové léky). Další otázkou je vztah genových polymorfizmů a destičkové aktivity. Je známo, že jedním z možných mechanismů snížené odpovědi destiček na protideštičkové léky jsou polymorfizmy genů povrchových glykoproteinů trombocytů nebo jejich enzymů. Probíhají studie (27), jejichž cílem je zjistit frekvenci výskytu destičkových polymorfizmů (spojovaných s aterotrombogenezí a zvýšenou destičkovou reaktivitou) v populaci ve vazbě na možný klinický dopad. Cílem práce Pamuku a kol. bylo posouzení vztahu destičkových genových polymorfizmů a selhání protideštičkové léčby (za použití PFA-100) u pacientů s ischemickou chorobou srdeční, kdy ale nebyla nalezena statisticky významná korelace mezi vysokou reziduální destičkovou reaktivitou a stanovovaným panelem genových mutací (28).

Reziduální destičková reaktivita u pacientů s chronickou ischemickou chorobou srdeční ve studiích

Problematika selhání protideštičkové léčby je tématem řady prací. Hlavní otázkou většiny z nich zůstává klinický význam laboratorně zjištěných výsledků a v závislosti na klinickém dopadu pak otázka možné optimalizace terapie. Proběhla celá řada studií zabývajících se problematikou vysoké reziduální destičkové reaktivity (za použití různých metod, v různě definovaných souborech osob). Prospektivní studie u pacientů se stabilními formami chronické ischemické choroby srdeční hovoří o vyšším kardiovaskulárním riziku u non-respondérů na ASA. Grote Meyer a kol. popisuje 10x vyšší riziko rekurence vaskulárních příhod u pacientů po cévní mozkové příhodě s vyšší destičkovou reaktivitou (29). Gum a kol. (při použití optické agregometrie) popisuje u pacientů se stabilními formami ischemické choroby srdeční a s vyšší reziduální destičkovou reaktivitou třikrát vyšší riziko smrti, myokardiálního infarktu či cévní mozkové příhody (30). Chen a kol. popisuje vztah destičkové reaktivity (za použití tzv. VerifyNow-ASA) a vyššího

kardiovaskulárního rizika u pacientů se stabilními formami koronární nemoci (oproti předchozím studiím pracuje s homogennější populací, používá relativně jednoduchý point-of-care test) (31). Christiaens a kol. na souboru osob se stabilními formami chronické ischemické choroby srdeční (na chronické ASA terapii) v průběhu 30měsíčního sledování neprokázal korelaci klinických příhod a laboratorně zjištěných výsledků destičkových funkcí (za použití PFA-100) (32).

Vlastní zkušenosti s monitorováním účinnosti protideštičkové léčby na našem pracovišti

Na našem pracovišti se problematikou sledování účinnosti protideštičkové terapie rovněž zabýváme. Naše výsledky svědčí o dobré krátkodobé reproducibilitě získaných výsledků sledování destičkové aktivity (při použití optické agregometrie nebo MULTIPATE – Multiple Platelet Function Analyzer), ovšem při dlouhodobém sledování v intervalu několika měsíců destičková reaktivita kolísá (beze změny dávky ASA). Trvale nedostačnou supresi destičkové aktivity jsme prokázali pouze u 1 % sledovaných osob (což by svědčilo pro fakt, že skutečná aspirinová rezistence je relativně vzácným jevem a destičková aktivita je ovlivňována různými nepredikovatelnými faktory). Tudíž i naše data prokazují variabilitu výsledků testování destičkových funkcí u pacientů s ischemickou chorobou srdeční na chronické ASA terapii při sledování v delších časových intervalech. Rovněž jsme se zabývali otázkou možného vztahu zánětu a destičkových funkcí a naše data (kde v souboru u pacientů se zvýšenými hladinami TF a sníženými hladinami TFPI bylo větší zastoupení osob s vysokou reziduální destičkovou aktivitou při ASA terapii) podporují myšlenku, že hladiny TF a TFPI mohou být pojítkem mezi trombotickým a zánětlivým procesem (33).

Závěrem

V současné době (kdy máme k dispozici celou řadu vyšetřovacích metod a na trhu se začínají

objevovat nové protidestičkové léky) je problematika individualizované protidestičkové terapie stále častěji probíranou otázkou. V řadě publikací byl prokázán vztah mezi nedostatečnou supresí destičkové aktivity a vyšším kardiovaskulárním rizikem. Není zcela jasné, zda při testování destičkových funkcí postačuje jediné měření či zda destičkové funkce máme testovat opakovaně u pacientů na chronické terapii (vzhledem k variabilitě destičkových funkcí a výsledků). Další otázkou je, zda se v terapii ischemické choroby srdeční řídit „zvyklostmi“ (rutinní dávkování ASA 100–200 mg/den), či zda upravovat léčbu dle výsledků laboratorního testování. Vhodnou skupinu osob pro sledování destičkových funkcí by nejspíše představovali vysoce riziková pacienta (zejména s opakovanými koronárními příhodami, s významnou progresí koronárního postižení či s prognosticky závažným koronárním nálezem). Pokud bychom chtěli rutinně testovat destičkové funkce, bylo by nutné vyvarovat se všech možných faktorů vedoucích k falešně pozitivním výsledkům (vyšetřovat za standardizovaných podmínek a standardizovanou metodou, vyšetřovat pacienty ve stabilním stavu, s objektivním ověřením compliance). Zároveň považují za nezbytné testovat destičkové funkce v čase opakovaně (a závěry o účinnosti či neúčinnosti terapie popř. o změně terapie dělat pouze na základě výsledků opakovaných měření). Za ideální laboratorní test k monitorování destičkové aktivity je obecně považován takový, který je jednoduchý, rychlý, reprodukcibilní, standardizovaný (34) a jehož výsledky korelují s klinikou. Problémem stále tedy zůstává, jaký test použít pro klinickou praxi. Optická agregometrie byla dříve považována za zlatý standard, má ale pro rutinní použití řadu limitací. MULTIPATE (Multiple Platelet Function Analyzer) se jeví jako potenciálně vhodná metoda ke sledování účinnosti protidestičkové terapie (pracuje na impedančním principu, je relativně jednoduchá, zpracovává plnou krev, výsledky jsou reprodukcibilní a na základě našeho sledování dobře korelují s klinikou). V současné době není jednotný názor na úpravu protidestičkové terapie (podle získaných laboratorních výsledků). Obecně bývá uváděna možnost navýšení dávky ASA k dosažení účinné inhibice destičkové agregace (35).

Podporováno grantem IGA MZ ČR NR/9174–3.

Literatura

1. Randomized trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. ISIS-2 (Second International Stu-

dy of Infarct Survival) Collaborative Group. *J Am Coll Cardiol* 1988; 12(6 Suppl A): 3A–13A.

2. McKee SA, Sane DC, Deliargyris EN. Aspirin resistance in cardiovascular disease: A review of prevalence, mechanism and clinical significance. *Thromb Haemost* 2002; 88: 711–715.

3. Gurbel PA, Tantray US. The relationship of platelet reactivity to the occurrence of post-stenting ischemic events: emergence of a new cardiovascular risk factor. *Rev Cardiovasc Med* 2006; 7(Suppl 4): 387–395.

4. Price MJ, Endemann S, Gollapudi RR, et al. Prognostic significance of post-clopidogrel platelet reactivity assessed by a point-of-care assay on thrombotic events after drug-eluting stent implantation. *Eur Heart J* 2008; 29: 992–1000.

5. Krasopoulos G, Brister SJ, Beattie WS, Elliot RF, Buchanan MR. Aspirin “resistance” and risk of cardiovascular morbidity: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2008; 336: 195–198.

6. Dorsch MP, Lee JS, Lynch DR, et al. Aspirin resistance in patients with stable coronary artery disease with and without a history of myocardial infarction. *The annals of pharmacotherapy*, 2007. DOI 10.1345.

7. Wang TH, Bhatt DL, Topol EJ. Aspirin and clopidogrel resistance: an emerging clinical entity. *Eur Heart J* 2006; 27: 647–665.

8. Malý J. Rezistence na kyselinu acetylsalicylovou. *Interv Akut Kardiol* 2005; 4: 192–193.

9. Karetová D, Bultas J. Rezistence na aspirin – laboratorní odchylka nebo klinický problém? *Interní Med.* 2005; 1: 10–13.

10. Michos ED, Ardehali R, Blumenthal RS, Lange RA, Ardehali H. Aspirin and clopidogrel resistance. *Mayo Clin Proc* 2006; 81: 518–526.

11. Cattaneo M. Laboratory detection of “aspirin resistance” what test should we use (if any)? *Eur Heart J* 2007; 28: 1673–1675.

12. Lordkipanidze M, Pharand C, Schampert E, Turgeon J, Palisatis DA, Diodati JG. A comparison of six major platelet function tests to determine the prevalence of aspirin resistance in patients with stable coronary artery disease. *Eur Heart J* 2007; 28(14): 1702–1708.

13. Angiolillo DJ, Ortiz AF, Bernardo E, et al. Variability in individual responsiveness to clopidogrel. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 1505–1516.

14. Jefferson BK, Foster JH, McCarthy JJ, et al. Aspirin resistance and a single gene. *Am J Cardiol* 2005; 95: 805–808.

15. Maree AO, Curtin RJ, Chubb A et al. Cyclooxygenase-1 haplotype modulates platelet response to aspirin. *J Thromb Haemost* 2005; 10: 2340–2345.

16. Tirnaksiz E, Pamukcu B, Oflaz H, Nisanci Y. Effect of high dose statin therapy on platelet function; statins reduce aspirin resistant platelet aggregation in patients with coronary heart disease. *J Thromb Thrombolysis* 2009; 27: 24–28.

17. Ševčíková H, Vojáček J, Pudil R, Malý J, Pecka M, Fátorová I. Rezistence na protidestičkovou terapii v kardiologické praxi. *Interv Akut Kardiol* 2006; 5: 256–258.

18. Vojáček J, Malý M. Možnosti hodnocení funkce destiček. In: Vojáček J, Malý M, eds. Arteriální a žilní trombóza v klinické praxi. PA: Grada Publishing, 2004: 64–66.

19. Weber AA, Adamzik M, Bachmann HS, et al. for the “Interdisciplinary Study Group – Clinical Pharmacology of Haemostasis”. Methods to Evaluate the Pharmacology of Oral Antiplatelet Drugs. *Herz* 2008; 33: 287–296.

20. Gurbel PA, Bliden KP, DiChiara J, et al. Evaluation of dose-related effects of aspirin on platelet function: Results from the Aspirin-Induced Platelet Effect (ASPECT) study. *Circulation* 2007; 115: 3156–3164.

21. Szczeklik A, Musial J, Undas A, et al. Aspirin resistance. *J Thromb Haemost* 2005; 3: 1655–1662.

22. Gasparyan AY. Aspirin and clopidogrel resistance: methodological challenges and opportunities. *Vascular Health and Risk Management* 2010; 6: 109–112.

23. Peterson P. Aspirin resistance: Fact and fiction. <http://japan.medscape.com/viewarticle/518858>.

24. Harrison P, Segal H, Silver L, et al. Lack of reproducibility of assessment of aspirin responsiveness by optical aggregometry and two platelet function test. *Platelets* 2008; 19(2): 119–124.

25. Ziegler S, Poulsen TS, Mickley H, et al. Von Willebrand factor release induced by endotoxin. *J Laborat Clin Medicine* 1989; 113: 118–122.

26. Rex S, Beaulieu LM, Perlman DH, et al. Immune versus thrombotic stimulation of platelets differentially regulates signaling pathways, intracellular protein-protein interactions, and alpha-granule release. *Thromb Haemost* 2009; 102: 97–110.

27. Kvasnička J. Hereditary thrombophilias-recommendations for genetic testing in the clinical praxis. *Cas Lek Cesk* 2010; 149(10): 468–471.

28. Pamukcu B, Oflaz H, Onur I, Hancer V, Yavuz S, Nisanci Y. Impact of genetic polymorphisms on platelet function and aspirin resistance. *Blood coagulation and fibrinolysis*, January 2010; 21(1): 53–56.

29. Grotemeyer KH, Scharafinski HW, Husstedt IW. Two-year follow-up of aspirin responder and non-responder. A pilot study including 180 post-stroke patients. *Thromb Res* 1993; 71: 397–403.

30. 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.

31. Chen WH, Cheng X, Lee PY, et al. Aspirin resistance and adverse clinical events in patients with coronary artery disease. *The American Journal of Medicine* 2007; 120: 631–635.

32. Christiaens L, Ragot S, Mergé J, Allal J, Macchi L. Major clinical vascular events and aspirin-resistance status as determined by the PFA-100 method among patients with stable coronary artery disease: a prospective study. *Blood Coagulation & Fibrinolysis* 2008; 19(3): 235–239.

33. Vojacek J, Sevcikova H, Sevcik R, Bis J, Pecka M. Increased platelet residual activity in patients treated with acetylsalicylic acid is associated with increased tissue factor and decreased tissue factor pathway inhibitor plasma levels. *International Journal of Cardiology (IJC-D-10-02871)* „v tisku”.

34. Capodanno D, Angiolillo DJ. Platelet monitoring for PCI – which test is the one to choose? *Hämostaseologie* 2009; 29: 376–380.

35. Neubauer H, Kaiser AFC, Endres HG, et al. Tailored antiplatelet therapy can overcome clopidogrel and aspirin resistance – The BOChum Clopidogrel and Aspirin Plan (BOCLA-Plan) to improve antiplatelet therapy. *BMC Medicine* 2011; 9: 3.

Článek přijat redakcí: 14. 2. 2011

Článek přijat k publikaci: 1. 3. 2011

MUDr. Hana Ševčíková

I. interní klinika, Fakultní nemocnice Hradec Králové
Sokolská 581, 500 05 Hradec Králové
ha.sevcikova@seznam.cz