

Vliv předchozí dlouhodobé léčby aspirinem na klinický průběh akutního koronárního syndromu

J. Špác¹, J. Pařenica²

¹ II. interní klinika Lékařské fakulty MU a FN u sv. Anny, Brno, přednosta doc. MUDr. Miroslav Souček, CSc.

² Interní kardiologická klinika Lékařské fakulty MU a FN Brno, pracoviště Bohunice, přednosta prof. MUDr. Jiří Špinar, CSc., FESC

Souhrn: U velké části nemocných s chronickými formami ischemické choroby dochází k selhání antiagregační léčby vedoucí k opakování ischemických příhod. Cílem práce bylo analyzovat vliv dlouhodobé předchozí antiagregační léčby na klinický průběh akutního koronárního syndromu. **Metoda:** U 726 nemocných přijatých do 38 nemocnic v České republice v roce 2000 pro akutní koronární syndrom (AKS) bez elevací ST úseků byl hodnocen význam předchozí léčby aspirinem. 396 nemocných bylo léčeno dlouhodobě před přijetím aspirinem (skupina A) a 330 nemocných nemělo léčbu aspirinem před přijetím do nemocnice (skupina B). **Výsledky:** Nemocní ve skupině A měli při přijetí méně častěji známky infarktu myokardu (IM) bez ST elevací (21,8 % oproti 26,9 %, n.s.) a méně častěji u nich došlo k progresi akutního koronárního syndromu do Q IM (5 % versus 10,6 %, $p < 0,005$) oproti nemocným ve skupině B. Nemocní ve skupině A měli ale častěji výskyt recidiv anginózní bolesti (24,8 % oproti 13,9 %, $p < 0,005$) a v důsledku selhávání odpovědi na konzervativní léčbu u nich byly častěji využívány intervenční metody léčby (koronarografie – 30 % oproti 22,7 %, $p < 0,05$, PTCA – 10 % oproti 8,2 %, n.s. a CABG – 10,2 % a 4,2 %, $p < 0,005$ oproti skupině B). V použití ostatních způsobů farmakologické medikace nebyl mezi skupinami rozdíl. Analýza ukázala, že ani předchozí anamnéza AKS neovlivní výsledky. **Závěr:** U nemocných s dlouhodobou antiagregační léčbou dochází při vzniku AKS k projevům méně závažných forem akutního koronárního syndromu, ale v dalším průběhu onemocnění hůře odpovídají na konzervativní léčbu a častěji jsou u nich využívány intervenční metody léčby. Mechanismem odpovědným za tyto skutečnosti může být výskyt nedostatečné odpovědi na léčbu aspirinem. Jedním z přístupů, jak zlepšit tento stav, je použití cílené, na jednotlivého nemocného uzpůsobené antiagregační léčby hodnocené kvantitativně.

Klíčová slova: akutní koronární syndrom – léčba aspirinem

Influence of previous long-term treatment with aspirin on clinical progression of an acute coronary syndrome

Summary: There is a failure of antiaggregation treatment in a large group of patients with chronic forms of ischaemic disease leading to recurrence of ischaemic events. The objective of this paper is to analyse the influence of previous long-term antiaggregation treatment on clinical progression of an acute coronary syndrome. **Method:** The importance of previous treatment has been evaluated in 726 patients admitted into 38 hospitals in Czech Republic for acute coronary syndrome (ACS) without ST segment elevations in the year 2000. 396 patients were treated with aspirin (group A) on a long-term basis before admission and 330 patients were without aspirin treatment before the admission into hospital (group B). **Results:** Patients in group A showed less frequently signs of myocardial infarction (MI) without ST segment elevations (21.8% versus 26.9%, NS) on admission and a progression of acute coronary syndrome into Q wave MI was less frequent in this group (5% versus 10.6%, $p < 0.005$) compared to patients in group B. However patients in group A had more frequently the incidence of recurrent angina pain (24.8% versus 13.9%, $p < 0.005$) and intervention methods of treatment were used more frequently in this group due to failure of a response to conservative treatment (coronarography – 30% versus 22.7%, $p < 0.05$, PTCA – 10% versus 8.2%, NS, and CABG – 10.2% and 4.2%, $p < 0.005$ versus group B). There were no differences in using of other methods of pharmacological medication between groups. The analysis demonstrated that even previous history of ACS does not influence the results. **Conclusion:** Patients with long-term antiaggregation treatment exhibit manifestations of less severe forms of acute coronary syndrome during the development of ACS but they respond worse to the conservative treatment in further progression of the disease and they need to be treated with intervention methods more frequently. The mechanism responsible for these facts is thought to be an occurrence of inadequate response to the aspirin treatment. One of the approaches to improve this situation is using of quantitatively evaluated targeted antiaggregation treatment tailored to individual patients.

Key words: acute coronary syndrome – aspirin treatment

Úvod

Různé formy aterosklerotického postižení tepenného systému, zvláště srdeční infarkty a mozkové příhody,

zůstávají hlavní příčinou morbidity a mortality v České republice i v ostatních evropských zemích. Hlavní příčinou kardiovaskulárních one-

mocnění je progresivně probíhající aterosklerotické postižení arteriálního řečiště, které je akcelerováno za přítomnosti řady rizikových faktorů.

Tab. 1. Přehled rizikových faktorů a léčby skupiny A a skupiny B.

	skupina A (ASA+) n = 396	skupina B (ASA-) n = 330	
• věk (roky)	69,4	67,8	n.s.
• ženy/muži	n = 192/204	n = 149/181	n.s.
• AKS v anamnéze	n = 273 (69 %)	n = 74 (22 %)	p < 0,001
• DM	n = 150 (38 %)	n = 94 (28 %)	p < 0,05
• HT	n = 314 (79 %)	n = 225 (68 %)	n.s.
• kouření	n = 82 (21 %)	n = 104 (32 %)	n.s.
• dyslipidemie	n = 99 (25 %)	n = 69 (20 %)	n.s.
• CHSS	n = 74 (18 %)	n = 61 (18 %)	n.s.
• léčba ACE-I	n = 208 (52 %)	n = 93 (28 %)	p < 0,001
• léčba BB	n = 219 (55 %)	n = 84 (25 %)	p < 0,001
• léčba CaA	n = 87 (22 %)	n = 66 (20 %)	n.s.

DM – diabetes mellitus, HT – hypertenze, CHSS – chronické srdeční selhání, ACE-I – inhibitory angiotenzin-konvertujícího enzymu, BB – beta-blokátory, CaA – kalcioví antagonisté

Nemocní, kteří prodělají akutní koronární syndrom (AKS), mají vysoký výskyt opakování infarktu myokardu (IM), mozkových příhod, náhlé smrti a srdečního selhání s roční mortalitou kolem 10 %. Diagnostika a léčba rizikových faktorů pro zlepšení prognózy těchto nemocných je proto nesmírně důležitá.

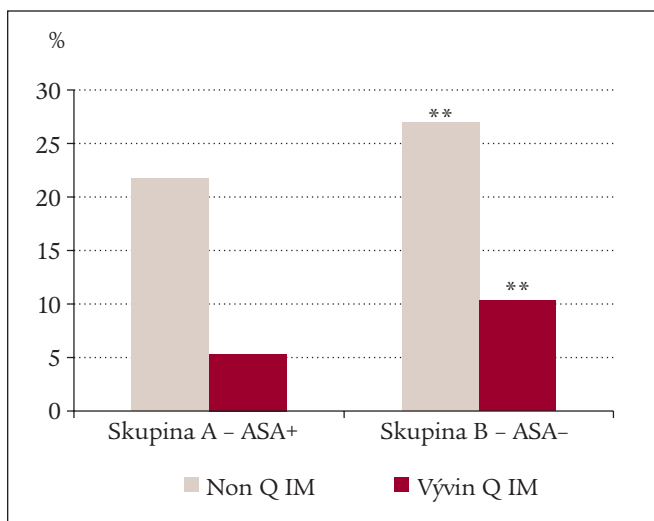
Vzhledem k tomu, že až ve více než 80 % je příčinou AKS intrakoronární trombóza [13] tvořená převážně krevními destičkami a tenkými fibrinovými vlákny, je celkem logické, že základem léčby pacientů s nestabilní

AP či non-Q IM je nasazení léků s kombinovaným antitrombotickým a antikoagulačním účinkem. Kyselina acetylsalicylová (ASA) je dosud považována za zlatý standard antiagregační léčby. Je prokázáno, že snižuje relativní riziko vzniku fatálního a nefatálního infarktu myokardu o 71 % během akutní fáze AKS a o 52 % ještě po dvou letech terapie, ale stále chrání jen část nemocných a její účinnost je jen částečná [3]. U relativně velké skupiny nemocných antiagregační léčba selhává a dochází k opakování ischemických příhod.

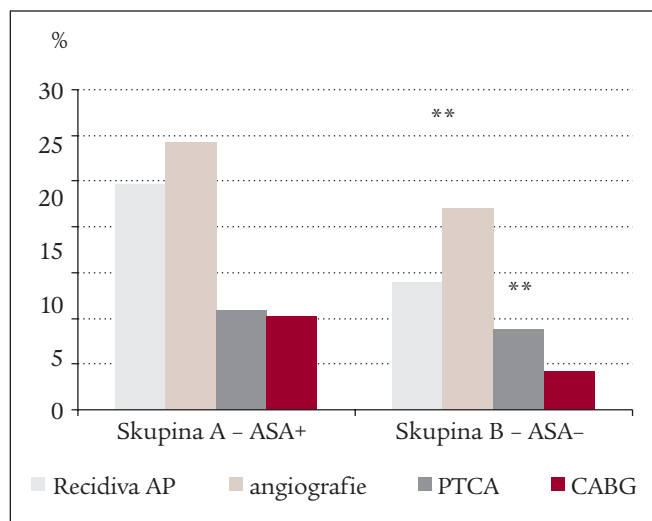
Není jasné, jaký mají prospěch z pokračování léčby acetylsalicylovou kyselinou nemocní, kteří jsou touto látkou dlouhodobě léčeni, a přesto u nich dojde ke vzniku AKS. Cílem naší práce je analyzovat vliv předchozí léčby kyselinou acetylsalicylovou na nemocniční prognózu akutního koronárního syndromu.

Metoda, sledovaný soubor

Do studie bylo zařazeno 726 nemocných ve 38 nemocnicích v České republice ve věku nad 18 let (od 5 do 40 po sobě jdoucích nemocných v centru) obojího pohlaví hospitalizovaných pro nestabilní anginu pectoris nebo akutní infarkt myokardu bez ST elevací v době od 9. 1. 2000 do 31. 11. 2000, u kterých byl hodnocen význam předchozí léčby aspirinem [28]. Skupinu A tvořilo 396 nemocných, kteří byli léčeni dlouhodobě před přijetím kyselinou acetylsalicylovou v dávce 30–200 mg a skupinu B tvořilo 330 nemocných bez léčby kyselinou acetylsalicylovou před přijetím do nemocnice. Skupinu A zahrnovala 192 žen a 204 mužů průměrného věku 69,4 roku, 37 % nemocných bylo diabetiků a 79 % bylo léčeno pro hypertenzi, 20 % bylo kuřáků a 68 % nemocných prodělalo již akutní koronární syndrom. Ve sku-



Obr. 1. Výskyt vzniku akutního non Q a Q IM ve sledovaných skupinách (** – p < 0,005).



Obr. 2. Četnost výskytu recidivy anginy pectoris, indikace k angiografii a provedení intervenčních zákroků mezi skupinami A (ASA+) a B (ASA-) (** – p < 0,005).

Tab. 2. Výskyt sledovaných ukazatelů při rozdělení sledovaného souboru podle předchozího výskytu AKS.

	skupina AKS- (n = 379)		skupina AKS+ (n = 330)	
	ASA+ (n = 123)	ASA- (n = 256)	ASA+ (n = 273)	ASA- (n = 74)
• úmrtí	4,0 %	2,2 %	3,9 %	4,0 %
• Q IM/non-Q IM	6,5 %/26,0 %	9,8 %/25,0 %	5,0 %/21,0 %	9,4 %/17,5 %
• recidiva AP	21,5 %**	13,1 %	27,7 %**	13,5 %
• angio/intervence	17 %/14 %	24 %/18 %	37 %/26 %**	9 %/5 %

** – $p < 0,005$

pině B bylo 330 nemocných, z toho 149 žen a 181 mužů průměrného věku 67,8 roku, 28 % bylo léčeno pro diabetes mellitus a 68 % léčených hypertoniců, 31 % bylo kuřáků a 22 % bylo již léčeno dříve pro akutní koronární syndrom. Přehled ostatní medicíny ve skupinách ukazuje tab. 1.

Nestabilní angina pectoris byla definována jako typická klidová ischemická bolest na hrudníku vzniklá v posledních 24 hodinách provázená EKG změnami – čerstvými nebo měnlivými depresiemi úseků ST-T nebo blokem levého Tawarova raménka. Infarkt myokardu bez ST elevací byl definován příznaky a EKG obrazem jako nestabilní angina pectoris a navíc pozitivními biochemickými ukazateli poškození myokardu (CK, CK-MB nebo troponin). Elektrokardiografické změny při akutním koronárním syndromu nebyly rozdílné mezi oběma skupinami – ST deprese na EKG křivce byly ve skupině A přítomny u 43 % a v 36 % ve skupině B, negativní T vln byly přítomny v obou skupinách u 40 % nemocných a blok Tawarových ramének u 5 % ve skupině A a v 8 % ve skupině B. Všichni nemocní v souboru byli léčeni nízkomolekulárním heparinem enoxaparinem v dávkování 1 mg/kg váhy po průměrnou dobu 4,4 dne v obou skupinách.

Během hospitalizace jsme sledovali rychlost ústupu klinických příznaků, výskyt opakující se ischemie během hospitalizace, počet nemocných s vývojem non-Q infarktu myokardu či Q infarktu myokardu s odpovídajícím vzestupem indikátorových sr-

dečních enzymů, nemocniční úmrtnost a způsob intervenční léčby. Ze studie byli vyloučeni nemocní s kontraindikací léčby nízkomolekulárním heparinem, s elevacemi ST úseků, po provedené PTCA nebo CABG v posledním měsíci, léčení antiagregační léčbou, kombinací antiagregační léčbou nebo jinými antiagregačními látkami.

Statistické hodnocení bylo provedeno χ^2 testem a Studentovým T testem.

Výsledky

Z celkem 726 vyšetřených nemocných mělo 347 v předchorobí akutní nebo chronickou formu onemocnění koronárních tepen a z této skupiny 19,7 % nebylo dlouhodobě léčeno aspirinem.

Nemocniční mortalita byla statisticky nevýznamně vyšší ve skupině s předchozí léčbou kyselinou acetylsalicylovou (skupina A) 3,5 % oproti 2,1 % ve skupině B.

Nemocní ve skupině A měli při přijetí méně častěji známky IM bez ST elevací (21,8 % oproti 26,9 %, n.s.) a méně častěji u nich došlo k progresi akutního koronárního syndromu do Q IM (5 % versus 10,6 %, $p < 0,005$) oproti nemocným ve skupině B (obr. 1). Nemocní ve skupině A s předchozí léčbou kyselinou acetylsalicylovou měli ale častěji výskyt recidiv anginózní bolesti (24,8 % oproti 13,9 %, $p < 0,005$) a v důsledku selhávání odpovědi na konzervativní léčbu u nich byly častěji využívány intervenční metody léčby (koronografie ve 30 % ve skupině A a ve 22,7 % ve skupině B, $p < 0,05$, PTCA

v 10 % ve skupině A a 8,2 % ve skupině B, n.s., a CABG ve 10,2 % ve skupině A a ve 4,2 %, $p < 0,005$ ve skupině B) (obr. 2). Průměrná délka trvání anginózní bolesti byla ve skupině A 4,45 hodiny a ve skupině B 3,68 hodiny ($p < 0,05$). Délka léčby LMWH byla stejná v obou skupinách s průměrnou délkou 4,4 dne. Srdeční selhání se v obou skupinách vyskytovalo se stejnou četností 25,3 % ve skupině A resp. 21,8 % ve skupině B.

Výskyt recidiv ischemie během hospitalizace nebyl ovlivněn předchozím výskytem akutního koronárního syndromu a byl podobný ve skupině s předchozí anamnézou ICHS – skupina AKS+ i ve skupině bez anamnézy ICHS – skupina AKS- (tab. 2).

Diskuse

Kyselina acetylsalicylová (ASA nebo aspirin) je nejrozšířenější antiagregační látka, jejíž příznivý účinek byl dokumentován několika randomizovanými klinickými studiemi v 70. až 90. letech minulého století hlavně při léčbě akutních forem kardiovaskulárních onemocnění a v primární prevenci. V sekundární prevenci byl účinek aspirinu potvrzen pouze meta-analýzami [2,11]. Kyselina acetylsalicylová je z klinického hlediska v sekundární prevenci relativně slabou antiagregační látkou a v sekundární prevenci selhává u 81 % vysoce rizikových pacientů a s délkou léčby účinek pravděpodobně slábne [23]. K opakování ischemické cévní příhody dochází u 13 % nemocných v průběhu dalších 2 let i přes antiagregační léčbu kyselinou acetylsalicylovou [6].

Podkladem relativní neúčinnosti léčby aspirinem je samozřejmě pokračující progresse aterosklerotického procesu při nedostatečné léčbě řady poznaných i dosud ještě neznámých rizikových faktorů, nicméně u skupiny nemocných je prokázáno selhání antiagregačního účinku kyseliny acetylsalicylové – tzv. rezistence na kyselinu acetylsalicylovou. Někteří autoři proto vyjadřují pochybnosti o významu dlouhodobé antiagregační léčby u některých klinických stavů [29]. Přesto, dokud nemáme nic lepšího a levnějšího, zůstává nadále základní terapií, alespoň v sekundární prevenci. Je prokázáno, že u nemocných s dlouhodobou antiagregační léčbou v sekundární prevenci ischemické choroby srdeční dochází při opakování akutního koronárního syndromu (AKS) ke vzniku méně závažných forem AKS, méně často se vyskytuje Q IM a více non-Q léze srdečního svalu nebo jen nestabilní angina pectoris [8,27]. Podobný výsledek jsme prokázali i u našeho souboru nemocných, ve kterém u nemocných s předchozí léčbou ASA docházelo k méně častému vzniku Q IM nebo non-Q IM ve prospěch nestabilní anginy pectoris (obr. 1). Předchozí dlouhodobá léčba ASA také příznivě ovlivňuje parametry závažné aktivity korelující s komplikovaným průběhem AKS [15].

Řada vedlejších účinků dlouhodobé léčby kyselinou acetylsalicylovou (ASA) vede k tomu, že u části nemocných v sekundární prevenci není ASA používána. V našem souboru nebylo 19 % nemocných (74 nemocných z 347) s předchozí anamnézou ICHS léčeno kyselinou acetylsalicylovou. Tato skupina byla starší (průměrný věk 73 let, většinou ženského pohlaví). Podobné procento nemocných bez léčby ASA po akutním koronárním syndromu je popisováno i v jiných studiích [1].

Fenomén „*aspirinového paradoxu*“ byl poprvé v rozsáhlé klinické práci popsán v roce 1999 při analýze stu-

die PURSUIT, v níž se u 9 461 nemocných s non-Q infarktem myokardu ukázalo, že nemocní léčení kyselinou acetylsalicylovou před zařazením do studie mají větší pravděpodobnost úmrtí do 30. dne oproti nemocným, kteří nebyli léčení kyselinou acetylsalicylovou před vznikem akutního koronárního syndromu [1]. V roce 2001 při analýze studií ESSENCE a PRISM-PLUS zahrnující celkem 3 171 nemocných se nález horší prognózy u nemocných léčených kyselinou acetylsalicylovou před akutní příhodou potvrdil. Tito nemocní hůře odpovídali na konzervativní terapii a měli podstatně větší výhodu z účinnější a agresivnější antiischemické léčby tirofibanem nebo LMWH. Jejich prognóza je horší než u osob, které před akutní ischemickou příhodou nebyli léčení dlouhodobě aspirinem [18].

Také v našem sledovaném souboru jsme prokázali u nemocných léčených před vznikem akutního koronárního syndromu dlouhodobě kyselinou acetylsalicylovou statisticky významně vyšší procento opakování ischemie během hospitalizace vedoucí k častějšímu použití invazivních intervenčních metod. Některé práce vidí příčinu „aspirinového paradoxu“ v rizikovějším profilu a těžším stupni aterosklerotického poškození nemocných užívajících dlouhodobě ASA [26]. Také naši nemocní měli vyšší frekvenci výskytu rizikových faktorů ve skupině léčené před akutní ischemií dlouhodobě kyselinou acetylsalicylovou (skupina A). Nicméně při rozdělení podle předchozího výskytu koronárního syndromu je i u skupiny bez předchozí přítomnosti AKS dlouhodobá léčba kyselinou acetylsalicylovou rizikovým faktorem pro opakování ischemie během hospitalizace (tab. 2). Příčinou „aspirinového paradoxu“ může být samozřejmě závažnější stupeň poškození arteriálního řečiště, při kterém je léčba kyselinou acetylsalicylovou nedostatečná a samotná in-

hibice tromboxanového systému (inhibice tvorby tromboxanu A_2) je příliš slabá k zabránění opakování trombotických příhod. Je také možné, že některé druhy nestabilních plátů a na jejich podkladě vznikající tromby jsou necitlivé k účinku kyseliny acetylsalicylové. Další možností vysvětlující tento jev je přítomnost tzv. „aspirinové rezistence“, při které léčba kyselinou acetylsalicylovou vede k nedostatečné nebo žádné inhibici tromboxanového systému. Je také možné, že vyšší výskyt některých kardiovaskulárních faktorů (dyslipidemie, kouření) vede ke vzniku rezistence na kyselinu acetylsalicylovou a k „aspirinovému paradoxu“, i když v našem souboru jsme tuto vazbu nezjistili.

Četnost výskytu rezistence na kyselinu acetylsalicylovou je závažným problémem; v populaci se pohybuje v rozmezí od 5 do 60 % [10]. Velký rozsah udávané frekvence výskytu je vysvětlován nejen různým patofyziologickým podkladem tohoto jevu (klinické příčiny, buněčné faktory, genetické polymorfizmy), ale i různými metodami a substráty používanými k laboratorní detekci rezistence, různými časovými schématy odběru krve po podání dávky kyseliny acetylsalicylové, různým rizikovým profilem a ostatní přidruženou léčbou vyšetřované populace nemocných [12,22]. Nutno rozlišovat mezi laboratorní a klinickou formou „aspirinové rezistence“, které se nemusejí překrývat. Rezistence na kyselinu acetylsalicylovou má pravděpodobně své genetické podklady jako polymorfizmy IIb/IIIa receptoru [16], variabilita aktivity cyklooxygenázy, ale na vzniku rezistence k antiagregační léčbě se podílejí i další faktory, jako věk, pohlaví (častější u žen), ICHS, kouření, dyslipidemie, terapie statiny, hormonální reakce na stres při akutní příhodě, zvýšená aktivita COX-2 v monocitech a endotelu se může podílet na přísunu prostaglandinu H_2 destičkám k syntéze trom-

boxanu A₂. Statiny snižují četnost laboratorní „aspirinové rezistence“ ze 37 na 27,5 %, vysoká koncentrace HDL-cholesterolu snižuje pravděpodobnost jejího záchytu [7]. Přítomnost rezistence na kyselinu acetylsalicylovou zvyšuje u pacienta s ischemickou chorobou srdeční riziko akutního infarktu myokardu asi 2- až 3násobně [9,7].

Účinnost antiagregace aspirinem výrazně klesá při současném podávání nesteroidních antiflogistik (NSAIDS) hlavně ibuprofenového typu, které také blokují cyklogenoxygenázu (COX), ale tato inhibice je reverzibilní a závisí na délce trvání farmaka v organizmu. Interakce NSAIDS s cyklogenoxygenázu tak může zabránit ireverzibilní acetylaci enzymu (COX) kyselinou acetylsalicylovou v portální systému, a tím antagonizovat účinek kyseliny acetylsalicylové kompetitivní inhibicí (proto je vhodné NSAIDS podávat až s delším časovým odstupem po požití kyseliny acetylsalicylové) [17]. U nemocných v našem souboru nemáme přehled o současné medikaci NSAIDS, ale vzhledem k tomu, že se jedná o starší osoby, můžeme předpokládat relativně vyšší procento nemocných užívajících NSAIDS.

Řešení problému „aspirinové rezistence“ je komplikované. Neznáme přesný mechanismus jejího vzniku, nejasnosti jsou při volbě vhodné náhradní terapie. Je možné, že „aspirinovou rezistenci“ u nemocných na předchozí dlouhodobé léčbě kyselinou acetylsalicylovou jde překonat úvodní vysokou bolusovou dávkou nebo zkrácením dávkovacího intervalu [20]. U nemocných léčených PCI, u kterých při dlouhodobé předchozí léčbě 100 mg ASA našli u nemocných léčených před PCI další vysokou dávkou 1000 mg ASA menší výskyt aktivovaných destiček než u nemocných, kde nebyla použita tato jednorázová dávka [14]. Vyšší dávka ASA vede k blokování řady dalších induktorů, které nejsou bloko-

vány nižší dávkou [19]. Je možné použít jiné antiagregační látky působící jiným mechanismem nebo kombinací léčbou. Proto jsou také výsledky kombinací duální antiagregační léčby při použití klopidoogrelu nebo tiklopidinu u kardiologických nemocných lepší než při monoterapii a tato kombinace je součástí odborných doporučení [21]. U nemocných s ischemickým postižením mozkové tkáně je situace složitější a z hlediska praktického doporučení v současné době ne zcela jasná. Zatímco kombinace retardované formy dipyridamolu a kyseliny acetylsalicylové se ukázala z hlediska recidiv mozkové ischemie přínosná ve studii ESPTS-2 [4], kombinace kyseliny acetylsalicylové a klopidoogrelu u nemocných s ischemickým postižením mozkové tkáně a rizikovými faktory aterosklerózy není podle výsledků studie MATCH výhodnější než monoterapie klopidoogrem a je zatížená větším výskytem závažných krvácivých komplikací ve srovnání s monoterapií klopidoogrem [5].

Naše práce má řadu metodických omezení a nemůže vysvětlit mechanismy vedoucí k tzv. „aspirinovému paradoxu“. Nevíme, jestli příčinou „aspirinového paradoxu“ je klinický profil nemocných nebo „aspirinová rezistence“. K tomu je potřeba u nemocných laboratorně hodnotit rezistenci na kyselinu acetylsalicylovou. Nevýhodou této práce je její retrospektivní charakter, analyzuje jen nemocniční fázi onemocnění, nemáme údaje o délce léčby kyselinou acetylsalicylovou před vznikem AKS a použité dávce. Je známo, že s délkou doby léčby se zvyšuje výskyt „aspirinové rezistence“ [23] a podobně se snižující dávkou kyseliny acetylsalicylové se u nemocných zvyšuje výskyt „aspirinové rezistence“ [24]. Stejně tak nemáme údaje o současném používání nesteroidních antirevmatik, jejichž současné používání může vyvolávat „aspirinovou rezistenci“.

Nemocní s opakováním akutní ko-

ronární příhody i při předchozí dlouhodobé léčbě kyselinou acetylsalicylovou představují rizikovou skupinu nemocných s horší prognózou a měli by být do budoucna jedněmi z kandidátů k hodnocení účinku antiagregační léčby a k vyšetření rezistence na kyselinu acetylsalicylovou. Jedním z přístupů, jak zlepšit prognózu u těchto nemocných, je použití cílené antiagregační léčby přizpůsobené na jednotlivého nemocného, u rizikových nemocných s další přídatnou antiagregační léčbou (blokátory ADP receptorů nebo v akutní fázi blokátory IIb/IIIa receptorů). Měření účinnosti antiagregační terapie by mělo vést k tomu, aby antiagregační léčba byla vedena v terapeutickém rozmezí přinášejícím největší prospěch pro nemocného s minimem nežádoucích účinků zvláště u velmi rizikových nemocných.

Literatura

1. Alexander JH, Harrington RA, Tuttle RH et al. Prior aspirin use predicts worse outcomes in patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes. PURSUIT Investigators. Platelet IIb/IIIa in Unstable angina: Receptor Suppression Using Integrilin Therapy. *Am J Cardiol* 1999; 83: 1147–1151.
2. Antithrombotic Trialists' Collaboration: Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction and stroke in high risk patients. *British Medical Journal* 2002; 324: 71–86.
3. Braunwald E et al. Heart disease. 5. ed. Philadelphia: WB Saunders Company 1997: 1184–1289.
4. Diener HC, Cunha L, Forbes C, et al. European Stroke Prevention Study 2. Dipyridamole plus acetylsalicylic acid in the secondary prevention of stroke. *Journal of Neurologic Science* 1996; 143: 1–13.
5. Diener HC, Bogousslavsky J, Brass LM et al. Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischaemic stroke or transient ischaemic attack in high-risk patients (MATCH): randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Journal of the American College of Cardiology* 2004; 364: 331–337.
6. 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.

7. Eikelboom JW, Hankey GJ. Aspirin resistance: A new independent predictor of vascular events? *Journal of the American College of Cardiology* 2003; 41: 966–968.

8. Garcia-Dorado D, Theroux P, Tornos P et al. Previous aspirin use may attenuate the severity of the manifestation of acute ischemic syndromes. *Circulation* 1995; 92:1743–1748.

9. 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. *Journal of the American College of Cardiology*, 2003; 41: 961–965.

10. Gum PA, Kottke-Marchant K., Pogio ED et al. Profile and prevalence of aspirine resistance in patients with cardiovascular disease. *Am J Cardiol* 2001; 88: 230–235.

11. Hennekens CH, Sacks FM, Tonkin A et al. Additive benefits of pravastatin and aspirin to decrease risks of cardiovascular disease: Randomized and observational comparisons of secondary prevention trials and their meta-analyses. *Arch Intern Med* 2004; 164: 40–44.

12. Hirmerová, J., Filipovský J. Klinický význam aspirinové rezistence. *Vnitř Lék* 2004; 50: 462–469.

13. Horie T, Sekiguchi M, Hiroswa K. Coronary thrombosis in pathogenesis of acute myocardial infarction: histopathological study of coronary arteries in 108 necropsied cases using serial section. *Br Heart J* 1978; 40: 153–161.

14. Jurrien M ten Berg, Wim-Gerritsen BM, Haas FJLM et al. Daily Aspirin Does Not Guarantee Complete Inhibition of Platelet Function and Activation During Coronary Angioplasty: The Effect of an Additional Bolus of High-Dose Aspirin.

Journal of the American College of Cardiology 2001; 37(Suppl A): 640A (abstract 885).

15. Kennon SRO, Price ChP, Ranjadayalan K et al. The effect of aspirin on C-reactive protein as a marker of risk in unstable angina pectoris. *Journal of the American College of Cardiology* 2001; 37(Suppl A): 640A (abstrakt 1185).

16. Kiss RG, Kerecsen G, Bato Z et al. Aspirin resistance is associated with platelet GP IIb/IIIa receptor polymorphism PLA2 and thrombotic events in coronary heart disease patients undergoing percutaneous coronary procedures. *European Heart Journal* 2000; 21(Suppl): 648.

17. Kurth T, Glynn JR, Walker AM et al. Inhibition of clinical benefits of aspirin on first myocardial infarction by nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Circulation* 2003; 108: 1191–1195.

18. Lancaster GI, Lancaster CJ, Radley D et al. Prior aspirin use in unstable angina predisposes to higher risk: the aspirin paradox. *International Journal of Cardiology* 2001; 80: 201–207.

19. Malý M, Vojáček J, Hadačová I et al. Stanovení rychlosti nástupu účinku protidestičkového vlivu dvou různých dávek kyseliny acetylsalicylové agregometrickou metodou. *Vnitř Lék* 2004; 50: 428–433.

20. Nawarskas JJ, Anderson JR, Raizada V. Whole Blood Aggregometry as a Potential Method of Detecting Aspirin Resistance. *Journal of the American College of Cardiology* 2003; 41(Suppl A): abstract 1009–119.

21. Peters RJ, Mehta SR, Fox KA et al. Effects of aspirin dose when used alone or in combination with clopidogrel in patients with acute coronary syndromes: observations from the Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events (CURE) study. *Circulation* 2003; 108: 1682–1687.

22. Petrželová A, Stejskal D, Prošková J et al. První zkušenosti s využitím kationického propylgallátu jako induktoru

agregace trombocytů v hodnocení účinnosti agregační terapie. *Vnitř Lék* 2001; 47: 747–752.

23. Pulcinelli FM, Pignatelli P, Celistini A et al. Inhibition of platelet aggregation by aspirin progressively decreases in long-term treated patients. *Journal of the American College of Cardiology* 2004; 43: 979–984.

24. Quinn MJ, Aronow HD, Califf RM et al. Aspirin dose and six month outcome after an acute coronary syndrome. *Journal of the American College of Cardiology* 2004; 43: 972–978.

25. Santopinto J, Gurfinkel EP, Torres V et al. Prior aspirin users with acute non-ST-elevation coronary syndromes are at increased risk of cardiac events and benefit from enoxaparin. *Am Heart J* 2001; 141: 566–572.

26. Sharis PJ, Cannon ChP, McCabe CH et al. Prior aspirin use is a univariate, but not a multivariate predictor of 1 year mortality in 10 302 patients with acute coronary syndromes: results from OPUS-TIMI 16. *Journal of the American College of Cardiology* 2000; 35(Suppl A): 391.

27. Spencer FA, Santopinto JJ, Gore JM et al. Impact of aspirin on presentation and hospital outcomes in patients with acute coronary syndromes (The Global Registry of Acute Coronary Events [GRACE]). *Am J Cardiol* 2002; 90: 1056–1061.

28. Špác J, Pařenica J, Partišová M et al. Nemocní s nestabilní anginou pectoris – jaká byla skutečnost v českých a moravských nemocnicích v roce 2000. *Vnitř Lék* 2003; 49: 603–609.

30. Špinar J, Vítovec J. ASA – je nám vše jasné? *Vnitř Lék* 2002; 48: 781–790.

doc. MUDr. Jiří Špác, CSc.

www.fnusa.cz

e-mail: jspac@med.muni.cz

Doručeno do redakce: 14. 9. 2004

Přijato po recenzi: 19. 11. 2004