

BLASKÓ GYÖRGY DR.,

DEOEC, Gyógyszerügyi Szervezés és Management Tanszék, Debrecen

# JOBB BETEG-EGYÜTTMŰKÖDÉS – HATÉKONYABB RIZIKÓCSÖKKENTÉS

KARDIOLÓGIA

**A RECENZENS HÁROM CIKKET ISMERTET AZ ASZPIRINRÓL AMI AZ UTÓBBI ÉVEK SIKERGYÓGYSZERE LETT A TROMBOCITAAGGREGÁCIÓ-GÁTLÁS TERÜLETÉN, DE LEGNAGYOBB PROBLÉMA A NON-RESPONSIONAK, VAGY REZISZTENCIÁNAK NEVEZETT HATÁSTALANSÁG. A CIKKEK ALAPJÁN EGYRE VILÁGOSABB, HOGY EBBEN A HATÁSTALANSÁGBAN A BETEGEK ROSSZ GYÓGYSZERSZEDÉSI EGYÜTTMŰKÖDÉSE (COMPLIANCE) A LEGFONTOSABB TÉNYEZŐ. A TROMBOCITAGÁTLÁS ELMARADÁSA, FEFÜGGESZTÉSE MEGSOKSZOROZZA A SÚLYOS KARDIO-, CEREBROVASKULÁRIS ESEMÉNYEK ELŐFORDULÁSÁT.**

**Kulcsszavak: aspirin, compliance, trombocita gátlás, iszkémiás események**

THE RECENZENT SUMMARIZES THE RESULTS OF 3 RELEVANT PUBLICATIONS REGARDING ASPIRIN, WHICH IS A SUCCESS-DRUG IN THE FIELD OF PLATELET INHIBITION. THE MAIN PROBLEM OF THIS PREVENTIVE TREATMENT ARE THE NON-RESPONSIVENESS AND RESISTANCE TO ASPIRIN. THE PAPERS CLEARLY CLARIFIES THE IMPORTANCE OF NON-COMPLIANCE OF THE PATIENTS IN THE INEFFECTIVITY OF THIS TREATMENT. THE NON-COMPLIANCE MULTIPLIES THE OCCURRENCE OF CARDIO-, AND CEREBROVASCULAR EVENTS.

**Keywords: aspirin, compliance, non-compliance platelet inhibition, ischemic events**

A több mint 100 éve ismert aszpirin nemcsak régóta jól bevált láz- és fájdalomcsillapító gyógyszer, hanem a '70-es évek óta trombocitaaggregáció-gátló hatása miatt a terápiás javallatai között a kardiovaszkuláris események prevenciója is szerepel. A közelmúltban több olyan szakmai közlemény jelent meg, amely arról számolt be, hogy az aszpirinkezelés felfüggesztése megsokszorozza a súlyos kardiovaszkuláris események előfordulását, illetve az is kiderült, hogy az aszpirinrezisztencia jelentős oka a betegcompliance hiánya.

A betegek gyógyszereszedési megbízhatósága – jobb híján így fordíthatjuk le a „compliance” kifejezést – az egyik legnehezebben kiértékelhető, verifikálható tényező a terápiában. Már korábban észrevették, hogy az aszpirinkezelés bármilyen okból (pl. sebészeti stb.) történő abbamaradása utóbb a trombotikus

események megszaporodását eredményezi. Az Aspirin Antiplatelet Trialists Cooperation egy nagy metaanalízisbe foglalta össze az aszpirinnel végzett klinikai vizsgálatok eredményeit. Ebből az derült ki, hogy a szekunder profilaxisban alkalmazott aszpirin az iszkémiás ateroszklerotikus események bekövetkezési valószínűségét kb. 25%-kal csökkenti. Nem tudjuk azonban, hogy a non-compliance mennyiben szerepel a maradék 75%-ban. Az aszpirin elhagyása utáni trombotikus események többnyire 7-10 nappal később következnek be. E jelenségnek a végére jártak *Doutrempuich* és *munkatársai*, akik állatkísérleteket végeztek a non-compliance utánzására (1). Mint ismeretes, a kellően alacsony dózisban alkalmazott aszpirin (75-81 mg/die) irreverzibilisen gátolja a trombocitákban a cyclooxygenáz (COX) enzimeket, anélkül, hogy az endothel-sejtekben éppúgy meglévő, proszta-

ciklin-termelő COX-enzimeket érintené (ez utóbbi turnover ugyanis gyorsabb). Ugyanakkor azonban a COX-nak két izoenzime van: a konstitucionális COX<sub>1</sub> és az indukálható COX<sub>2</sub>. *Doutrempuich* és *társai* kimutatták, hogy magas koncentrációban az aszpirin emeli a COX<sub>2</sub> fehérjeszintjét, tehát feltehető, hogy igen alacsony aszpirin prothrombotikus változásokat indíthat el amellett, hogy a COX<sub>1</sub> gátlódik. A COX<sub>1</sub> szelektív gátlása antithrombotikus hatású, de az igen alacsony dózisú aszpirin ezzel ellentétesen hat. Ezt a mechanizmust a szerzők olyan egértörzsben is igazolták, amiknél „kiütötték” a COX<sub>1</sub> enzimet. Tehát magasabb dózisban az aszpirin a COX<sub>1</sub> gátlásával antithrombotikus, igen alacsony dózisban a COX<sub>2</sub> gátlásával pedig prothrombotikus hatású. E jelenségnek népegészségügyi jelentősége abban van, hogy az orvosoknak vizsgálniuk kell a dózis/válasz jelenségeket a

betegekben, nehogy az elhagyás és az alacsony aszpirin a kívánttal ellentétes eredményekkel járjon. Hozzáteesszük, hogy az egyidejűleg alkalmazott más NSAID-készítmények gátolják az aszpirin hozzáférését a COX-enzimhez és ezért csökken annak farmakodinámiás hatása.

*Lotrionte* és *Biondi-Zoccai* koronáriabetegeken állapították meg, hogy mekkora a szerepe a compliance-nak azoknál a betegeknél, akiknek élethossziglan kell az aszpirint szedniük (2). Az aszpirinkezelés abbahagyása, elfelejtése éppen a legnagyobb rizikójú betegeknél – a stent-re perkután koronária intervencióra váró betegeknél – a legnagyobb. Ha mindenképpen el kell hagyni az aszpirint, akkor javasolták, hogy ez igen ellenőrzötten, a lehető leg-rövidebb ideig tartson és a beteget minél előbb át kell állítani heparinra (LMWH-ra), ha tervezett sebészeti beavatkozásról lenne szó. Jelenleg nagy a vita arról, hogy létezik-e, és milyen mértékű az aszpirinrezisztencia (non-responsio). Igen fontos, mert ha a jelenség létezik, akkor a betegeket thienopyridinekre kell átállítani, ha kisebb a szerepe, akkor fokozottan kell ellenőrizni a gyógyszerbevitelt. Ezért a beteg viselkedéséből, feledékenységéből, nem-

törődéséből eredő „rezisztencia” egyszerűen értékelhető. E mellett létezik laboratóriumi non-responsio, amikor a beteg arachidonsav-indukált trombocitaaggregációjának gátlódása aszpirinre csökken, vagy elmarad (ez egy könnyű szűrvizsgálat) és létezik az ún. klinikai non-responsio, amikor a betegnél – bár gátolt az aggregabilitás – éppúgy bekövetkezik az iszkémiás esemény, mint korábban. Ilyenkor mindig váltani ajánlott, de csak azután, ha a compliance-kérdésben egyértelmű eredményre jutottunk. Mindezt hazai eredmények is alátámasztják. A Magyar Thrombosis és Haemostasis Társaság X. alsópáhoki kongresszusán *Muszbek László* akadémikus taglalta az igazi aszpirinrezisztencia kérdését, ő és munkacsoportja is elsősorban a gyógyszer szedésének megbízható állandóságára hívta fel a figyelmet, mert kóros COX enzimpolimorfizmust alig 1%-ban találtak.

*Schwartz* és *munkatársa* is a non-compliance-ot tartják a legfontosabb tényezőnek az aszpirinrezisztencia kérdésében az általuk vizsgált krónikus koronáriabetegek populációjában (3). A betegeknél elvégezték a prosztaglandin-indukált trombocitaaggregációs vizsgálatot, csökkent, vagy elmaradt gátlás esetén ismételték a teszteket. A beható elemzés után

csak 3% olyan beteget találtak, akik jó compliance mellett csökkent aszpirinhatást mutattak. Az aszpirin hatásának betegenkénti eloszlása normál eloszlást mutat. Ugyanakkor az igazi aszpirinrezisztencia azt jelenti, hogy a COX<sub>1</sub> valamilyen genetikai hibája miatt az aszpirin képtelen acetilálni az enzim aktív centrumában lévő szerint. Ez a valóságban igen ritka.

A fent idézett cikkek fő üzenete az alábbiakban foglalható össze:

1. Az aszpirinkezelés felfüggesztése megsokszorozza a súlyos kardiovaszkuláris események rizikóját.
2. Vizsgálatok szerint koronária-szindrómák esetében gyakran kimutatható, hogy az akut eseményt az aszpirinterápia megszakítása előzte meg.
3. Kutatások szerint az aszpirinrezisztencia jelentős oka a betegcompliance hiánya.

Ezek alapján minden olyan újítás, ami a betegek gyógyszereszedésének megbízhatóságát permanensen szinten tudja tartani, növeli az antitrombotikus kezelés hatékonyságát és csökkenti a trombotikus rizikót. Az Aspirin Protect új nap-tárcsomagolása – a Bayer cég innovációja – hozzásegíti a betegeket a gondos terápiakövetéshez.

## IRODALOM

1. Doutrépuich C, et al. Aspirin therapy: An attempt to explain the events of prothrombotic complications after treatment discontinuation. *Thromb Haemost* 2010; 103: 170–180.
2. Lotrionte M, Biondi-Zoccai G. The hazards of discontinuing acetylsalicylic acid therapy in those at risk of coronary artery disease. *Current Opinion in Cardiology* 2008; 23: 487–493.
3. Schwartz KA, et al. Non-compliance is the predominant cause of aspirin resistance in chronic coronary arterial disease patients. *Journal of Translational Medicine* 2008; 6: 46. <http://www.translational-medicine.com/content/6/1/46>