

Kis dózisú aszpirin (Astrix®) és per os alvadásgátló kezelés együttes alkalmazása coronaria-betegekben, másodlagos megelőzés során

Pfliegler György dr., Rák Kálmán dr., Boda Zoltán dr., Gargya Péter dr.*, Bordánné Jenes Erzsébet dr.*, Udvardy Miklós dr.

DOTE II. sz. Belklinika, *Biogal Gyógyszergyár, Debrecen

A mindennapos klinikai gyakorlatban ma is a cyclooxygenase gátlók képezik a vérlemezkegátlók gerincét. A pontos dózis, indikáció, ill. más gyógyszerekkel (elsősorban a haemostasis befolyásoló készítményekkel) való együtt adásuk számos kérdésben azonban továbbra is nyitott. Szerzők 30, orális antikoaguláns kezelésben részesülő (Syncumar, INR: 1,5-2,5) coronaria- és egyéb érbetegben kis dózisú (100 mg/nap) aszpirin (Astrix®) adásával az ún. optimális, azaz szelektív (vagyis a vérlemezkek thromboxan szintézisét már gátló, de az érfal prostacyclin képzését még érintetlenül hagyó) dózis keresésére tettek kísérletet, ill. vizsgálták az alvadási paraméterekre gyakorolt esetleges hatásokat. Azt találták, hogy a vérlemezkek aktiválódását jelző ún. multiparametrikus aggregációs index (MAI), ill. a kollagén indukálta maximális aggregáció (MA) már egy hetes kezelést követően szignifikánsan csökkent, s ezen a szinten maradt a vizsgálati időszak (1 hónap) végén is. A MAI értéke (átlag \pm SE) 12,35 \pm 2,30-ról 2,30 \pm 0,75-re, míg a kollagén indukálta MA 69,93 \pm 1,45-ről 59,80 \pm 1,49 %-ra csökkent. Ugyanakkor a diszaggregáció (vagyis az aggregáció reverzibilitásának jelzője) 2,57 \pm 0,57-ről 13,13 \pm 1,67-re emelkedett. A prosztaglandin anyagcsere jellemzőinek biokémiai elemzése során csak tendenciaszerű változásokat lehetett kimutatni, azonban, ha a 30 betegből külön választották azokat, akik nem szedtek Ca-csatorna gátlókat (amelyek szintén rendelkezhetnek bizonyos, enyhe antithrombocita hatással) a thromboxan képzés is szignifikánsan csökkent (1083 \pm 223-ról 554 \pm 87 pg/ml-re), míg a prostacyclin termelés nem változott. Nem volt szignifikáns eltérés a prothrombin, a partialis thromboplastin, a thrombin időben, a fibrinogén szintekben és a fibrinolitikus aktivitásban, amely utóbbi észlelések különös jelentőséget azáltal nyernek, hogy betegek egyidejű tartós orális antikoaguláns (Syncumar®) prophylaxisban is részesültek. Sem vérzést, sem egyéb, súlyosabb mellékhatást nem észleltek. Eredményeik alapján a napi 100 mg aszpirin hatásos és jól tolerálható kiegészítő kezelés azon, orális antikoaguláns terápiaiban részesülő betegekben (pl. műbillentyű, kiterjedt perifériás érbetegség, kumarin rezisztencia bizonyos esetekben stb.) ahol egyidejű antithrombocita terápia is szükséges.

Az érrendszeri megbetegedések szövődményeként kialakuló korai halálozást okozó betegségek hazánkban is a halálozási statisztikák élére kerültek. Ezen szövődmények között kitüntetett helyet foglalnak el a szív koszorúereinek (infarktus), az agyi ereknek elzáródása („stroke”), valamint az alsó végtagok verőérszűkülete. A cerebrovasculáris megbetegedések terén hazánk jelenleg a világon a második, a gyakoriság növekedése terén viszont az első helyen áll. A betegség kóroktanában döntő tényező a vérlemezkek érpályán belüli aktiválódása. Az utóbbi években számos, ígéretes új antithrombocita („antiplatelet”) gyógyszer került alkalmazásra, ezek azonban részben nem váltották, ill. egyelőre nem váltják be a hozzájuk fűzött reményeket (legalábbis ami a „cost-benefit”, vagy a hatás-mellékhatás arányt jelenti), így világszerte a leggyakrabban al-

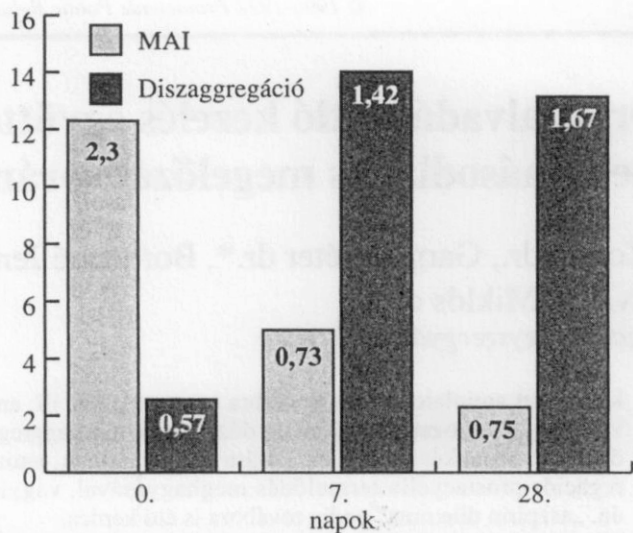
kalmazott antiplatelet szer továbbra is az aszpirin, ill. annak valamelyik változata. A szelektív dózis, tehát a proaggregációs thromboxan képződésének gátlása a vasodilatátor, antiaggregációs prostacyclin termelődés meghagyásával, vagyis az ún. „aszpirin dilemma” pedig továbbra is élő kérdés.

Bár az orvosi gondolkodásban és a klinikumban is jogos lehet az artériás és a vénás thrombotikus jelenségek elkülönítése, *in vivo* a vérlemezke aktiválódás és a koaguláció szorosan összefügg (az aktivált vérlemezkek felületet nyújtva, ill. pl. a thrombocita eredetű faktorok felszabadulása révén segítik az alvadás folyamatát, ugyanakkor az alvadásban kitüntetett szereppel bíró thrombin a legerősebb thrombocita aktiváló szerek közé tartozik. Számos klinikai tanulmány igazolta az orális antikoaguláns terápia kedvező szerepét vénás thromboembolia mellett billentyűhibában, műbillentyűs betegekben, ill. pitvarfibrillációban (vö. pl. 1, 2), ill. pl. az Antiplatelet Trialists' Collaboration által végzett meta-analízis a thrombocita ellenes kezelés előnyét igazolta az artériás trombozisos mellett mély véna trombozisos megelőzésében is (3). A kézenfekvőnek látszó indikáció ellenére a kétféle szer együttes adására bár történtek korai javaslatok (4), elsősorban az Egyesült Államokban szerzett kedvezőtlen tapasztalatok alapján sokáig nem került sor. Ennek oka legvalószínűbben a nagyobb dózisok okozta súlyos vérzéses szövődmények voltak (5). Az utóbbi évek felismerése, hogy az antikoaguláns (kumarin, warfarin) kezelés kisebb adagban, alacsonyabb INR (nemzetközi normalizált ráta, a beteg prothrombin idejének és a kontroll prothrombin időnek a laboratóriumban használatos reagens érzékenysége figyelembevételével képezett hányadosa) mellett is hatásos, vezetett ahhoz, hogy egyre több esetben biztonságosan lehet a két támadáspontú szer kombinálni.

Jelen munkánkban orális antikoaguláns kezelésben részesülő, a lehetőség határára belül homogén, ill. reprezentatív csoportot képező betegekben vizsgáltuk a kis dózisú antithrombocita szer (aszpirin) együttes alkalmazásának hatását a haemostasis néhány, jellemző mutatójára. Különös gondot fordítottunk az esetleges mellékhatásokra, vérzéses szövődményekre is.

Betegek és módszerek

A betegek száma 36 fő volt, akik közül a tanulmány során 30 beteget tudtunk végig követni. A férfi:nő arány 1:1 volt, az átlagéletkor 60,9 év (40-78). A lehetséges indikációk közül azon betegeket választottuk, akiknél a coronaria érintettségén túl is az arteriosclerosis multilokalizációjú jelenléte klinikailag nyilvánvaló, kiindulási ún. multiparametrikus aggregációs indexük (MAI) kórosan emelkedett volt és akiket klinikánk Haemostasis Szakambulanciáján gondoztunk, vagyis rendszeres ellenőrzésük, követésük nagy valószínűséggel biztosítottak volt tekinthető. Valamennyi beteg, a részletes tájékoztatást követően önként vállalta a részvételt, s ebbeli szándékát írásban is megerősítette. A tanulmány ideje alatt szedett gyógyszerek a Syncumar és az Astrix mellett digoxin, nitrátok, sedatíva, a gyomor-bél traktusra ható szerek, ACE gátlók, béta-blokkolók

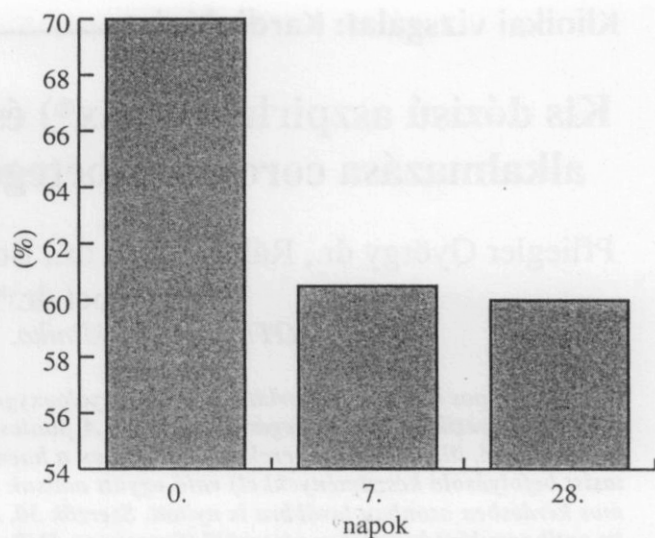
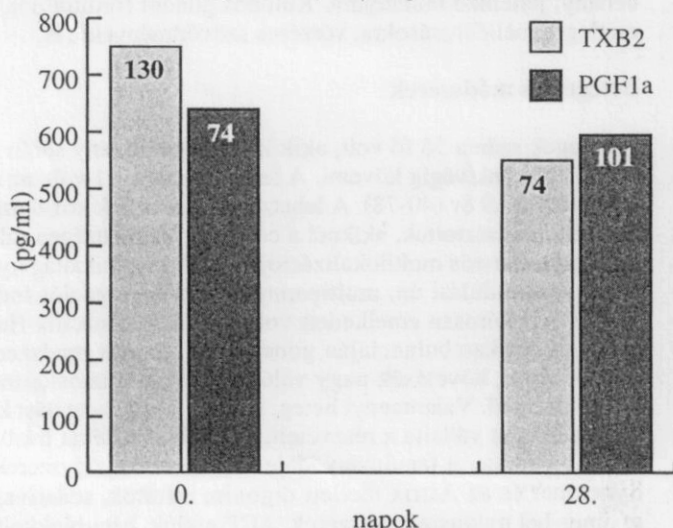


1. ábra: Egy hónapos Astrix (100 mg/nap) kezelés hatása MAI és DA-ra (az oszlopokra írt számok a \pm SE értékei)

voltak. Hét beteg szedett Ca-csatorna gátlót, egy fő pedig Ca-dobesilatot. A vizsgálati időszak alatt új gyógyszer bevezetésére vagy régi elhagyására nem került sor.

A vérvételeket reggel, éhgyomorra a v. cubiti punkciójával, pangatás nélkül végeztük, 1 rész citráthoz 9 rész vért engedve, zárt vérvételi rendszerben. Valamennyi vérminta két órán belül felhasználásra került. A véralvadási vizsgálatokat (prothrombin idő: PI, aktivált partialis thromboplastin idő: APTI és thrombin idő: TI) Electra 900 automatizált koagulométeren végeztük, kereskedelmi forgalomban levő készítményekkel. A fibrinogént PI-derivált módszerrel, a fibrinolízist alvadékkoldási teszttel, Elisa lemezen, thrombin-tPA rendszerben határoztuk meg. A stabil thromboxan, ill. prostacyclin végtermék mérésére radioimmunoassay kitet használtunk. A vérlemezke aggregációt Chrono-Log aggregométerben, ADP (0,25-10 μ M), adrenalin (0,025-10 μ M), ill. collagen (2 μ g/ml) adásával indukáltuk. Az ún. multiparametrikus indexet (MAI) a korábban leírtaknak megfelelően határoztuk meg (6). Dysaggregatio alatt a reverzibilis aggregációt értettük (vagyis a vérlemezkéknek ismételt nyugalmi helyzetét). Valamennyi betegnél a kiindulási (0. napos) értéket követően a 7. és a 28. napon végeztünk kontroll vizsgálatot. A statisztikai értékelés során a páros *t*-, ill. a Mann-Whitney tesztet (TXB2) alkalmaztuk.

3. ábra: Egy hónapos Astrix (100 mg/nap) kezelés hatása a TXB2 és a PGF1 α szintekre (az oszlopokon a \pm SE értékei)



2. ábra: Egy hónapos Astrix (100 mg/nap) kezelés hatása a kollagén indukálta aggregációra

Eredmények

Eredményeinket értékelve azt találtuk, hogy egyhetes, napi 100 mg-os Astrix kezelést követően a kezdeti, kóros multiparametrikus aggregációs index (MAI) értéke szignifikánsan csökkent, a diszaggregáció mértéke (DA, %) pedig szignifikánsan nőtt már egy hét után, s mindkét kedvező változás észlelhető volt egy hónap elteltével is (1. ábra).

A kollagén indukálta maximális aggregáció százalékban kifejezve, szintén szignifikánsan csökkent egy hét után, ill. maradt alacsonyabb szinten egy hónapot követően is (2. ábra).

A szérum thromboxan (TXB2), ill. prostacyclin (PGF1 α) szintekben, a betegek egészét értékelve, egy hónap elteltével nem lehetett szignifikáns különbséget kimutatni. Azonban, ha a Ca-csatorna gátlókat, ill. Doxiumot szedőket leválasztottuk (8 beteg), a különbség szignifikánsnak bizonyult (3. ábra).

Egy hónapos Astrix kezelés érdemben nem befolyásolta a véralvadási plazmatikus tényezőiről felvilágosítást adó prothrombin időt (ill. az azt kifejező INR-t), az aktivált partialis thromboplastin, thrombin időt, a fibrinogén szintet, ill. a fibrinolízist.

Az Astrix szedésével egyértelműen kapcsolatba hozható mellékhatást csupán egy beteg jelzett (gyomortáji égő érzés), míg egy másik s ezek közül az egyik összefüggése (diverz, elsősorban pszichogénnek minősíthető panaszok) a gyógyszer szedésével valószínűtlen.

Megbeszélés

A kombinált gyógyszeres kezeléstől elvárható, hogy hatosabb legyen, mintha külön-külön alkalmaznánk a készítményeket, lehetőség szerint ne additív, hanem szinergista hatás legyen, vagyis együttes alkalmazás során a dózis kisebb legyen, mint amennyire külön-külön adva van szükség, ill. a várható mellékhatások, valamint a költségek elfogadható mértékűek legyenek.

Az orális antikoaguláns és antithrombocytá kezelés együttes adását megítélendő általánosságban leszögezhető, hogy nagy thromboembolia kockázat, elégtelen hatású monoterápia, és viszonylag kis vérzésveszély esetén van helye a kombinált kezelésnek. Nem reumás eredetű pitvarfibrillációban eddig hat multicentrikus, placebo-kontrollált tanulmányt végeztek. Az orális antikoaguláns adását illetően az eredmény egyértelmű: kisebb intenzitású (INR: 2-3) warfarin (kumarin) kezeléssel az

agyi embóliák 60-80%-a megelőzhető, anélkül, hogy jelentősebb vérzéssel kellene számolni. Nem egyértelmű az aszpirin előnye, azonban a tanulmányok egyrészt szabad aszpirin dózis (BATAAF), ill. fix dózisú kumarin mellett (SPAFIII) jutottak erre a következtetésre (1). Coronaria by-pass műtétet követően az aszpirin kedvező hatása inkább csak a perioperatív időszakra korlátozódik (7).

Jelen munkánkban nem az orális antikoaguláns és antithrombocytá kezelési indikációjának megerősítése vagy elvetése volt elsődleges célunk, hanem annak vizsgálata, hogy jól beállított, terápiás tartományban levő INR mellett biztonsággal alkalmazható-e a kisdózisú aszpirin kiegészítés. A betegek kiválasztásánál csak szorosan vett, főhatású thrombocytá gátlóktól tekintettünk el, mivel a multilokalizációjú arteriosclerosisban (angina, AMI, stroke) szenvedő betegek között a kalcium-antagonisták, ill. esetenként a nem-szteroid gyulladáscsökkentők valamelyik tagjának szedése olyan általános, hogy igen szűkítette volna a kört a kezelésben részesülőknél a tanulmányból történő kiejtése, ill. ezen betegpopuláció mindennapos gyakorlati gyógyszerfogyasztási szokásait figyelmen kívül hagyta volna. Döntésünk jogosultságát az is alátámasztotta, hogy egyrészt ezen betegeknek is magasabb volt a kiindulási aggregációs index, másrészt, hogy valamennyi vizsgálat önkontrollos volt, tehát az adott gyógyszerek állandó tényezőként szerepeltek, ill. a kiindulási aggregációs görbékre hatásukat nem lehetett kimutatni. Azonban – az Astrix hatás legérzékenyebb jelzőjének tartható, ugyanakkor metodikailag jelentős szórású thromboxan meghatározások esetén – a Ca-antagonistát nem szedő, tisztított beteganyagot külön is értékeltük. Eredményeink alapján az alábbi következtetések levonását tartjuk jogosnak:

Harminc, coronaria-betegben nyert adataink alapján napi 100 mg Astrix szignifikánsan csökkentette a fokozott aggregabilitású, azaz aktivációs állapotban levő vérlemezkék aggregációs-készségét.

A kisdózisú (100 mg/nap) Astrix kezelés – a primer haemostasisban döntő szerepű vérlemezkék gátlásán kívül – nem befolyásolta az egyéb, plazmatikus alvadási tényezők működését, ill. a fibrinolízist.

Ez a szelektív hatás különösen előnyösnek tartható olyan (pl. coronaria) betegekben, akikben a vérlemezkék gátlása egyidejű antikoagulálás mellett is célszerű (pl. intracardialis thrombussal, aneurizmával járó infarktusz). Ezen betegcsoportban a Syncumar adagját a kisdózisú Astrix bevezetése után nem kellett módosítani, a vérzéses szövődmények előfordulásának veszélye nem nőtt.

Az alkalmazott dózis és időtartam mellett lényegesebb, egyéb (pl. gastrointestinalis) mellékhatások felléptével sem kell számolni.

Mindezek alapján az INR-rel követett (1,5-3,0) antikoaguláns (kumarin) és kisdózisú (pl. 100 mg/nap) aszpirin (bélben oldódó, elhúzódó felszívódású készítmény) kombinált adását az irodalom (8, 9), ill. saját korábbi (4, 10-12) és jelen tapasztalataink alapján az alábbi betegekben tartjuk indokoltnak: műbillentyűs betegekben, különösen egyidejű koszorúérbetegség, vagy a kórelőzményben szereplő embolisatio esetén. Ugyancsak javallt reumás mitrális billentyű vitium, mitralis prolapsus esetén, ha embolisatio és/vagy ritmuszavar észlelhető. Ki-

terjedt perifériás alsóvégtagi verőérbetegség, ill. myeloproliferatív betegségekben, amikor a trombózis hajlam dominál, antiplatelet kezelés ellenére is indikálja az egyidejű antikoagulálást. Egyéb okokból, pl. mély véna trombózis miatt adott Syncumarral szembeni rezisztencia esetén is indokolt a thrombocytá gátló (aszpirin) kiegészítés. Ez utóbbi magyarázata az, hogy az aszpirin a közismert cyclooxygenase gátláson túlmenően acetilálja a thrombocytá membrán fehérjéket és csökkenti a membrán fluiditását, a thrombocytá 3-as faktor felszabadulását, megzavarva ezáltal a thrombin képződését is, de lehet, hogy a prothrombin molekulát is acetilálja (13, 14). Akut myocardialis infarktusz követő megelőzésben jelenleg folynak nagy tanulmányok (pl. CARS, CHAMP, TPT), amelyek 160 mg aszpirin monoterápiát 80 mg aszpirin plusz kis intenzitású (INR: 1,5-2,5) antikoaguláns kezeléssel hasonlítanak össze (1). További alternatívát jelenthet a különböző antithrombocytá szerek (pl. aszpirin és ticlopidin) kombinációja is.

Irodalom: 1. Azerad, M-A., Vermeylen J.: Indications and results with combined warfarin and antiplatelet drugs. In: Poller L., Hirsh, J. (eds): Oral anticoagulants (pp. 246-258), Arnold, 1996. – 2. Hirsh J., Fuster V.: Guide to oral anticoagulant therapy. Part 2. Oral anticoagulants. Circulation 89, 1469-1480, 1994. – 3. Antiplatelet Trialists' Collaboration. Collaborative Overview of randomised trials of antiplatelet therapy. 1. BMJ 308, 81-106, 1994. – 4. Boda Z., Voith L., Udvardy M., Hársfalvi J., Pfliegler G., Tornai I.: Műbillentyűs betegek tartós antikoaguláns és vérlemezkégátló kezelése. Orv. Hetil. 128, 239-242, 1987. – 5. Miller A., Lees R. S.: Simultaneous therapy with antiplatelet and anticoagulant drugs in symptomatic cardiovascular disease. Stroke 16, 668-75, 1985. – 6. B.-né Jenes E., Takács E., Bereczki D., Misz M.: Az in vitro vérlemezke aggregáció tanulmányozása multiparametrikus aggregációs index segítségével. Lab. Diagn., 4, 274-280, 1994. – 7. Goldman S., Copeland J., Moritz T. és mtsai.: Long-term graft patency (3 years) after coronary artery surgery. Effects of aspirin: results of a VA Cooperative Study. Circulation 89, 1138-43, 1994. – 8. Lengyel M.: Chronikus antithrombotikus terapia cardiovascularis betegségekben. Cardioscan 3, 2-7, 1996. – 9. Altman R., Rouvier J., Gurfinkel E.: Oral anticoagulant treatment with and without aspirin. Thromb. Haemost. 74, 506-510, 1995. – 10. Pfliegler G., Udvardy M., Rak K., Gargya P., Bordán E.: Effect of one month low dose aspirin (Astrix) on some haemostasis parameters in coronary patients on oral anticoagulant therapy. Acta Angiol. 1, 29, 1995. – 11. Boda Z., Pfliegler G., Udvardy M., Rak K.: Kis dózisú Aspirin hatása a vérlemezkék működésére coronaria-sclerosis betegekben. Magyar Belorv. Arch. 44, 19-24, 1991. – 12. Voith L., Pfliegler G., Hegedűs I. és mtsai.: Mechanikus műbillentyűs betegek thromboemboliás szövődményeinek megelőzése: kumarin és kis adagú acetilszalicilsav együttes adása. Orv. Hetil. (in press) – 13. Watala C., Gwodzinski K.: Effect of aspirin on conformation and dynamics of membrane proteins in platelets and erythrocytes. Biochem Pharmacol 45, 1343-1349, 1993. – 14. McLeod L. J., Roberts M. S., Cossum P. A., Vial J. H.: The effects of different doses of some acetylsalicylic acid formulations on platelet function and bleeding times in healthy subjects. Scand. J. Haematol. 36, 379-384, 1986.