

# ASPIRINSKA REZISTENCIJA

## ASPIRIN RESISTANCE

DAVOR MILIČIĆ, BOŠKO SKORIĆ\*

**Deskriptori:** Aspirin – terapijska primjena, farmakologija; Otpornost na lijekove; Inhibitori agregacije trombocita – terapijska primjena, farmakologija; Inhibitori ciklooksigenaze – terapijska primjena; Trombociti – djelovanje lijeka, fiziologija; Testovi funkcije trombocita – metode; Kardiovaskularne bolesti – farmakoterapija, komplikacije; Tromboza – prevencija

**Sažetak.** Iako je acetilsalicilna kiselina u farmakoterapiji prisutna već više od 100 godina, i dalje je kamen temeljac primarne i sekundarne prevencije u kardiovaskularnih bolesnika. Unatoč nedvojbenoj koristi od njezine uporabe, u jednog dijela liječenih ipak će doći do nepovoljnih aterotrombotičkih manifestacija poput tromboze u stentu, infarkta miokarda, moždanog udara ili kardiovaskularne smrti. Posljednjih godina sve je više znanstvenog interesa usmjereno na ispitivanje povezanosti ovih događaja s laboratorijskim dokazom slabijeg antitrombotičnog učinka acetilsalicilne kiseline, što je i dovelo do nastanka koncepta tzv. aspirinske rezistencije. Osim nedostatka zajedničke definicije ove pojave, važan je problem u njezinu istraživanju i velik broj različitih te slabo standardiziranih laboratorijskih metoda. Unatoč velikom broju objavljenih studija koje govore u prilog njezinoj kliničkoj važnosti, još ne postoje preporuke struke o potrebi rutinskog testiranja bolesnika na aspirinsku rezistenciju, kao ni prilagođavanja doza ili vrste antiagregacijskih lijekova u slučaju pozitivnog nalaza.

**Descriptors:** Aspirin – therapeutic use, pharmacology; Drug resistance; Platelet aggregation inhibitors – therapeutic use, pharmacology; Cyclooxygenase inhibitors – therapeutic use; Blood platelets – drug effects, physiology; Platelet function tests – methods; Cardiovascular diseases – drug therapy, complications; Thrombosis – prevention and control

**Summary.** Although present in pharmacotherapy for more than 100 years, aspirin still represents a cornerstone in the primary and secondary prevention of cardiovascular patients. Despite undoubted benefit, a certain proportion of patients treated with aspirin develops adverse atherothrombotic events like stent thrombosis, myocardial infarction, stroke and cardiovascular death. In recent years, there is a growing scientific interest concerning the relationship of suboptimal antiplatelet response to aspirin and cardiovascular prognosis that has led to the concept of »aspirin resistance«. Besides the absence of uniform definition of aspirin resistance, an important issue in these studies are numerous and poorly standardized laboratory methods that are used in its detection. Despite an increasing number of reports that favour its clinical significance, there are still no expert recommendations for routine assessment of platelet aggregation as well as for modification of antiplatelet doses or regimens in the case of established aspirin resistance.

Liječ Vjesn 2011;133:337–342

Radeći za farmaceutsku tvrtku Bayer, Felix Hoffmann sintetizirao je 1897. g. acetiliranjem salicilne kiseline novi spoj koji će uskoro postati najupotrebljavaniji lijek u svijetu, te ga je nazvao aspirin.<sup>1</sup> Tek 1971. g. John Vane je objasnio mehanizam djelovanja acetilsalicilne kiseline (ASK) inhibicijom sinteze prostaglandina, zbog čega je desetak godina kasnije nagrađen Nobelovom nagradom za medicinu.<sup>2</sup> Kasnija istraživanja pokazala su da ASK već u niskoj dozi acetiliranjem ciklooksigenaze-1 (COX-1) blokira njezin enzimatski učinak na pretvorbu arahidonske kiseline u prostaglandin G<sub>2</sub> i potom u prostaglandin H<sub>2</sub>. Iz prostaglandina H<sub>2</sub> djelovanjem enzima tromboksan sintetaze A<sub>2</sub> nastaje tromboksan A<sub>2</sub> (TXA<sub>2</sub>) – snažan agonist agregacije trombocita i vazokonstriktor. Kako je navedeni učinak ASK ireverzibilan, a trombociti zbog nedostatka jezgre odnosno vlastite DNA nemaju mogućnost resinteze enzima, oporavak agregacije moguć je tek stvaranjem novih trombocita.<sup>3</sup>

Među brojnim studijama koje su dokazale učinkovitost ASK u prevenciji i liječenju kardiovaskularnih bolesti osobito važan doprinos dala je velika metaanaliza Antithrombotic Trialists' Collaboration koja je sjedinila podatke 287 randomiziranih kliničkih studija učinkovitosti antiagregacijske terapije u bolesnika visokoga kardiovaskularnog rizika te ustanovila 32%-tnu redukciju rizika od nefatalnog infarkta miokarda, moždanog udara i kardiovaskularne smrti u onih koji su bili liječeni ASK-om u dozi od 75 do 150 mg na dan.<sup>4</sup>

Unatoč antitrombotičnom učinku ASK u dijela liječenih doći će do pojave ozbiljnih trombotičkih vaskularnih komplikacija. Kako i laboratorijski testovi funkcije trombocita kod dijela bolesnika pokazuju slabiji antiagregacijski učinak ASK, postavljena je hipoteza o njezinoj povezanosti s nepovoljnom kardiovaskularnom prognozom, što je dovelo do nastanka koncepta tzv. aspirinske rezistencije i rezultiralo »eksplozijom« znanstvenih radova o ovoj temi. Ovim pregledom želimo dati presjek dosadašnjih spoznaja o aspirinskoj rezistenciji te dati preporuke kako se prema njoj odnositi u svakodnevnoj kliničkoj praksi.

### Definicija aspirinske rezistencije

Definicija, pa čak i nazivlje kojim se ova pojava označava još su nedovoljno precizni. Danas ovamo više ne ubrajamo kliničku »neučinovitost« ASK u prevenciji trombotičkih vaskularnih komplikacija (zastarjela *epidemiološka* definicija aspirinske rezistencije). Naravno da takva »neučinovitost« nije ekskluzivitet ASK, već se opaža i kod drugih

\* **Klinika za bolesti srca i krvnih žila Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb** (prof. dr. sc. Davor Miličić, dr. med.; dr. sc. Boško Skorić, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Dr. sc. B. Skorić, Klinika za bolesti srca i krvnih žila Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb, Kišpatičeva 12, 10000 Zagreb; e-mail: bskoric3@yahoo.com

Primljeno 4. studenoga 2010., prihvaćeno 19. travnja 2011.

lijekova poput statina u nedostatnom sniženju serumskog kolesterola ili antihipertenziva u sniženju krvnog tlaka. Aspirinskom rezistencijom u pravilu označavamo pojavu nedostatnog antitrombocitnog učinka mjerenog testovima funkcije trombocita (*biološka* definicija rezistencije), iako neki autori drže da u užem smislu ona znači nemogućnost adekvatne blokade COX-1 i sinteze TXA<sub>2</sub> (*farmakološka* definicija). Umjesto naziva aspirinska rezistencija u literaturi se rabe ili čak preferiraju drugi nazivi: slabija osjetljivost (*aspirin hyporesponsiveness*), neosjetljivost (*aspirin non-responsiveness*), visoka postterapijska/rezidualna reaktivnost trombocita (*high post-treatment/residual platelet reactivity*) ili povećana reaktivnost trombocita unatoč terapiji (*elevated platelet reactivity despite treatment*).<sup>5</sup>

Upravo zbog nedostataka općeprihvaćene definicije, kao i brojnih metoda kojima se laboratorijski ispituje učinak ASK na trombocite, objavljena učestalost aspirinske rezistencije u literaturi znatno varira (5–60%). Najmanja učestalost od 5%, nađena je primjenom optičke agregometrije s dodatkom arahidonske kiseline, dok je najveća dobivena s pomoću manje specifične metode PFA-100®.<sup>6</sup> Prosječno je 28% bolesnika liječenih ASK-om slabije osjetljivo na njezin antitrombocitni učinak.<sup>7</sup>

#### Laboratorijski testovi za dokazivanje aspirinske rezistencije

U početku upotrebljavani za otkrivanje uzroka krvarenja kod bolesnika s hemoragijskom dijatezom, testovi funkcije trombocita svoju primjenu poslije nalaze sve više u ispitivanju učinkovitosti antiagregacijske terapije. Desetak je raznih testova kojima se može izmjeriti antitrombocitni učinak ASK, iako neki od njih nisu dovoljno validirani.<sup>8</sup> Nažalost nije nađena zadovoljavajuća podudarnost između rezultata najčešće upotrebljivanih metoda u detekciji aspirinske rezistencije (optička agregometrija, PFA-100, VerifyNow-Aspirin i 11-dehidro-tromboksana B<sub>2</sub> u urinu).<sup>9</sup>

Svjetlosna ili optička agregometrija još se smatra metodom zlatnog standarda u testiranju funkcije trombocita te se i najviše rabila u studijama aspirinske rezistencije. Njezin princip temelji se na mjerenju porasta prolaza svjetlosnog snopa kroz suspenziju posebno pripremljene plazme bogate trombocitima (*platelet-rich plasma, PRP*), do čega dolazi nakon dodatka specifičnog agonista agregacije koji uzrokuje stvaranje trombocitnih grudica. Kao agonisti rabe se adenozin difosfat (ADP), adrenalin, kolagen ili trombin. Ipak, za testiranje učinka ASK na trombocite najspecifičnijim agonistom agregacije smatra se arahidonska kiselina (AA) jer uzrokuje aktivaciju trombocita putem enzima COX-1 koja je upravo i cilj djelovanja ASK.<sup>10</sup> Optička agregometrija ima niz nedostataka: dugo traje, zahtijeva iskusnog laboranta, a složenom pripremom uzorka izdvajaju se normalni elementi krvi poput eritrocita, neutrofila i monocita čime se izuzima njihov prirodni učinak na agregaciju trombocita u ispitivanom uzorku.<sup>11</sup>

VerifyNow-Aspirin™ (*Ultegra Rapid Platelet Function Assay*, Accumetrics Inc., San Diego, California) metoda je uz postelju bolesnika koja se temelji na istom principu kao optička agregometrija. Dodatak pune krvi u testnu kasetu u kojoj se nalaze fibrinogenom obložene mikročestice i AA kao agonist agregacije trombocita dovest će do aglutinacije ovih mikročestica. Proporcionalno jačini agregacije u ispitivanom uzorku raste njegova propusnost za prolaz svjetlosti, koju uređaj mjeri i izražava u jedinicama aspirinske reakcije (ARU, engl. *aspirin reaction units*).<sup>12</sup>

PFA-100® (Siemens Healthcare Diagnostics, Inc., Deerfield, Illinois) jedina je metoda koja ispitujući funkciju

trombocita, oponaša snažne sile smicanja kojima su trombociti u struji krvi na mjestu ozljede endotela prirodno izloženi. Ovom metodom uz postelju bolesnika mjerimo tzv. vrijeme zatvaranja (*CT, closure time*) koje je potrebno da dođe do stvaranja okluzivnoga trombocitnog čepa na mikroskopskom otvoru membrane jednokratne kasete koja je obložena mješavinom agonista: kolagena i adrenalina (COL/EPI) ili kolagena i ADP-a (COL/ADP). Za ispitivanje aspirinske rezistencije rabe se kasete s kolagenom i adrenalinom. Za razliku od optičke agregometrije ova je metoda jednostavna za uporabu, vrijeme analize je kratko i dovoljan je vrlo malen uzorak krvi. Nedostaci su njezina skupoća te ovisnost rezultata o hematokritu i koncentraciji von Willebrandova čimbenika u plazmi.<sup>13</sup> Metodama ELISA (*enzyme*

Tablica 1. Najčešće laboratorijske metode i kriteriji za procjenu otpornosti na acetylsalicilnu kiselinu

Table 1. The most common methods and criteria for assessment of aspirin resistance

Metoda Method	Agonist agregacije Agonist of aggregation	Granica otpornosti Cut-off value	Autori Authors
LTA (svjetlosna agregometrija)	AA 0,5 mg/mL	≥20%	Lev i sur./et al
LTA (light transmittance aggregometry)	AA 0,5 mg/mL	>75 <sup>te</sup> percentile agregacije (najviša kvartila agregacije) > 75 <sup>th</sup> percentile of aggregation (the highest quartile of aggregation)	Ohmori i sur./et al, Cuisset i sur./et al
VerifyNow Aspirin™	ADP 5 μmol/L	≥70%	Lev i sur./et al
	ADP 10 μmol/L	≥70%	Gum i sur./et al
	AA	≥550 ARU	Chen i sur./et al, Lev i sur./et al, Pinto Slottow i sur./et al
PFA-100®	Kolagen i adrenalin (CEPI) /Collagen and epinephrine (CEPI)	<165 s	Grundmann i sur./et al
		<186 s	Pamukcu i sur./et al
		<190 s	Gianetti i sur./et al, Malek i sur./et al
		≤193 s	Yilmaz i sur./et al
		<203 s	Marcucci i sur./et al
11-DTXB <sub>2</sub> u urinu	–	>75 <sup>te</sup> percentile konc. 11-dehidro- tromboksana B <sub>2</sub> u urinu (najviša kvartila koncentracije)/ >75 <sup>th</sup> percentile of 11-dehidro- tromboksana B <sub>2</sub> concentr. in urine (the highest quartile of concentration)	Eikelboom i sur./et al

AA = arahidonska kiselina/arachidonic acid;  
ADP = adenozin difosfat/adenosine diphosphate

linked immunosorbent assay) i tekućinskom kromatografijom visoke djelotvornosti (HPLC) možemo mjeriti količinu tromboksana B<sub>2</sub> u serumu (TXB<sub>2</sub>) i njegova metabolita 11-dehidrotromboksana B<sub>2</sub> u urinu. Navedeni su spojevi metaboliti tromboksana A<sub>2</sub>, te su odraz veličine aktivacije trombocita putem COX-1.<sup>14,15</sup> Međutim ni ove metode nisu posve specifične za mjerenje antitrombocitnog učinka ASK jer ne razlikuju metabolite TXA<sub>2</sub> nastale aktivnošću COX-1 u trombocitima od ostalih staničnih izvora. Također nije moguće razlikovati metabolite TXA<sub>2</sub> koji su nastali djelovanjem enzima ciklooksigenaze 2 (COX-2), koja je pak za razliku od COX-1 slabo osjetljiva na uobičajene doze ASK. Štoviše, izmjerena koncentracija 11-dehidrotromboksana B<sub>2</sub> u urinu znatno ovisi i o ekskrecijskoj funkciji bubrega, što dodatno opterećuje interpretaciju dobivenih rezultata. Prednost ove metode pred ostalima jest u neinvazivnosti prikupljanja urina pred vađenjem krvi, te mogućnosti dugotrajnog pohranjivanja uzoraka do trenutka testiranja.

Multiplate® ASPI-test relativno je nova i brza metoda uz krevet bolesnika koja određuje veličinu agregacije trombocita na principu impedancije, tj. mjerenja porasta otpora u provođenju struje između dvije elektrode uronjene u uzorak pune krvi nakon dodatka AA.<sup>16,17</sup>

U tablici 1. navedene su granične vrijednosti najčešćih laboratorijskih testova koji se rabe u postavljanju dijagnoze aspirinske rezistencije.

## Rasprava

### Uzroci aspirinske rezistencije

Slabija osjetljivost trombocita na ASK češća je u kardiovaskularnim bolestima, osobito u akutnome koronarnom sindromu, ali i u stanjima koja povećavaju njihovu učestalost poput starosti, pretilosti, pušenja i šećerne bolesti.<sup>12,13,18-20</sup> Ne postoji jedinstven uzrok slabijeg antitrombocitnog učinka ASK. Prema uzročnim mehanizmima aspirinska rezistencija može se podijeliti na farmakodinamičku, farmakokinetičku i »pseudorezistenciju« (tablica 2).

Farmakodinamička aspirinska rezistencija posljedica je promjena na ciljnome mjestu djelovanja ASK, dakle na molekuli COX-1. Nesteroidni antireumatici (NSAR) poput ibuprofena ili indometacina natječu se za isto vezno mjesto na molekuli COX-1 sprječavajući tako ireverzibilno vezanje ASK što uzrokuje slabljenje njezina antiagregacijskog učinka. Diklofenak i paracetamol imaju prednost pred ostalim NSAR jer ne interferiraju s djelovanjem ASK.<sup>21</sup> Nasiljna promjena farmakološkog cilja prisutna je kod nekih polimorfizama gena za COX-1.<sup>22</sup> Dodavanje ASK testiranom uzorku krvi u ovim slučajevima neće pojačati njezin antiagregacijski učinak.

Farmakokinetička skupina uzroka rezistencije posljedica je smanjene dostupnosti ASK na mjestu djelovanja, tj. nedostatke količine lijeka u cirkulaciji. Ovaj se mehanizam nalazi kod nedostatnog i/ili neredovitog doziranja lijeka, slabije apsorpcije kao npr. kod uporabe tableta koje se otapaju u tankom crijevu (*enteric-coated*) ili u stanjima ubrzane proizvodnje novih trombocita zbog čega se COX-1 ne »stigne« blokirati uobičajenim jednokratnim doziranjem ASK.<sup>23</sup> Naime, jednokratno davanje ASK čije t<sub>1/2</sub> iznosi svega 15–20 min nedovoljno je da bi uspjelo inhibirati aktivnost ovog enzima u novim trombocitima koji se ubrzano oslobađaju u cirkulirajuću krv. Slabija bioraspoloživost lijeka uz uobičajeno doziranje također je proporcionalna starosti i tjelesnoj težini bolesnika, a potiče je i istodobna terapija inhibitorima protonske pumpe zbog smanjene apsorpcije, odnosno pojačane inaktivacije lijeka s pomoću estera gastroin-

Tablica 2. Mehanizmi nastanka rezistencije na acetylsalicilnu kiselinu i moguća terapijska rješenja

Table 2. Mechanisms of aspirin resistance and possible treatment approach

Mehanizam otpornosti na acetylsalicilnu kiselinu Mechanisms of aspirin resistance	Uzroci Etiology	Moguća rješenja Possible treatment
Farmakodinamički Pharmacodynamic	1. Polimorfizam gena za COX-1/Polymorphisms of COX-1 gene 2. Istovremena terapija NSAR-om (ibuprofen, indometacin...) /Parallel treatment with NSARs (ibuprofen, indomethacin...)	1. Alternativni antitrombocitni lijek /Alternative antiplatelet drug 2. Izbjegavanje NSAR ili alternativni NSAR (diklofenak, paracetamol)/Avoid NSARs or use alternative NSARs (diclofenac, paracetamol)
Farmakokinetički Pharmacokinetic	1. Nedovoljno doziranje ASK/Aspirin underdosing 2. Slabija apsorpcija lijeka/Poor absorption 3. Ubrzano stvaranje novih trombocita (operacija, infekcija, upalna stanja...) /Accelerated platelet turnover (surgery, infections, inflammatory diseases...)	1. Povećanje dnevne doze ASK/Increase aspirin dosage 2. Zamjena <i>enteric-coated</i> s običnom formulacijom ASK /Use non- <i>enteric-coated</i> aspirin 3. Izbjegavanje inhibitora protonske pumpe /Avoid proton pump inhibitors 4. Uzmanje ASK u više dnevnih doza/Use aspirin more times a day
Pseudorezistencija Pseudoresistance	1. Ubrzano stvaranje novih trombocita bogatih s COX-2 (operacije, infekcije, upalna stanja...) /Accelerated platelet turnover with COX-2 rich platelets (surgery, infections, inflammatory diseases...) 2. Izvantrombocitni izvori sinteze tromboksana A <sub>2</sub> (upala)/Extra-platelet source of thromboxane A <sub>2</sub> synthesis (inflammation) 3. Transcelularna sinteza tromboksana A <sub>2</sub> (upala) /Transcellular synthesis of thromboxane A <sub>2</sub> (inflammation)	1. Alternativni antitrombocitni lijek /Alternative antiplatelet drug 2. Povećanje dnevne doze ASK/Increase aspirin dosage 3. Liječenje osnovne bolesti (infekcija, upala...) /Treatment of primary disease (infection, inflammation...)
Ostalo Other	1. Neredovito uzimanje lijeka zbog nedostatka suradljivosti bolesnika (non-compliance) /Non-compliance	1. Obavijestiti bolesnika o potrebi redovitog uzimanja ASK /Information for patient about the benefit from regular aspirin treatment

COX-1 = ciklooksigenaza-1/cyclooxygenase-1, NSAR = nesteroidni antireumatik/non-steroid antirheumatic, ASK = acetylsalicilna kiselina/acetylsalicylic acid, COX-2 = ciklooksigenaza-2/cyclooxygenase-2

testinalne sluznice.<sup>24</sup> Dodavanje ASK uzorcima krvi ovih bolesnika trebalo bi dovesti do poboljšanja antiagregacijskog statusa u laboratorijskom testu.<sup>25</sup>

Pseudorezistencijom označavamo ona stanja u kojima antiagregacijski učinak ASK nije oslabljen mehanizmima



koji ovise o njezinu farmakološkom cilju, tj. COX-1. Ovo se događa u stanjima ubrzanog obrtaja trombocita kao nakon kirurških zahvata poput aortokoronarnog premoštenja, krvarenja, infekcija ili kod upalnih stanja u kojima se povećava broj nezrelih trombocita koji sadržavaju veće količine COX-2 koja se ne uspijeva blokirati uobičajenim doziranjem ASK.<sup>26</sup> Izvor pojačane sinteze TXA<sub>2</sub> može biti i izvan trombocita, zahvaljujući aktivnosti COX-2 u monocitima/makrofagima i endotelu. Ovaj put sinteze pojačavaju proupalne molekule, što je osobito važno u stanjima pojačane upalne aktivnosti u aterosklerotskom plaku.<sup>27</sup> Tzv. transcelularnim metabolizmom u trombocitima mogu nastati znatne količine TXA<sub>2</sub> unatoč potpunoj blokadi njihove COX-1. Naime, stanice poput endotelnih ili monocita/makrofaga zbog intaktne aktivnosti COX-2 mogu nastaviti sintezu prostaglandina H<sub>2</sub> i njime opskrbljivati susjedne trombocite koji ga u nastavku metaboliziraju u moćni TXA<sub>2</sub> s pomoću tromboksan-sintaze – enzima koji je neosjetljiv na ASK.<sup>28</sup> Također je poznata i pozitivna povratna sprega kojom aktivirani trombociti potiču ekspresiju gena za COX-2 u leukocitima i endotelnim stanicama stimulirajući ih tako na dodatnu sintezu PGH<sub>2</sub>.<sup>29</sup> U mehanizme pseudorezistencije ubrajamo i proagregacijski učinak eritrocita u eritrocitozi,<sup>30</sup> te proizvoda oksidativnog stresa poput molekula 8-izoprostana i lipidnih peroksida čija je sinteza pojačana u stanjima poput šećerne bolesti,<sup>31</sup> hiperkolesterolemije,<sup>32</sup> pušenja<sup>33</sup> i srčanog popuštanja.<sup>34</sup> Izoprostani su molekule slične PGF<sub>2</sub> koje pokazuju sposobnost izravnog vezanja i aktiviranja tromboksanskih receptora. Sintaza izoprostana nije ovisna o aktivnosti enzima COX-1 te ASK na nju i nema utjecaja.

Drži se da je jedan od važnijih, ali često neprepoznatih uzroka aspirinske rezistencije nesuradljivost bolesnika (*non-compliance*) u svakodnevnom uzimanju ASK. Na ovo osobito utječe potreba istodobnog uzimanja više drugih lijekova, nastanak nuspojava i nedovoljna obaviještenost bolesnika o potrebi redovitog uzimanja lijeka.<sup>35</sup>

### Studije aspirinske rezistencije

Relativno je velik broj studija koje su ispitivale povezanost aspirinske rezistencije i kardiovaskularnih bolesti. Nedostatak je većine studija relativno malen broj ispitanika, a time i malen broj nepovoljnih kardiocerebrovaskularnih događaja (*MACCE, major adverse cardiocerebrovascular events*) zabilježenih njihovim praćenjem, kao i različiti kriteriji koji su se rabili u dijagnosticanju suboptimalnog antiagregacijskog učinka, zbog čega je teško donijeti čvrste zaključke o kliničkom značenju ove pojave. Dodatni su problemi u interpretaciji rezultata činjenice da se aspirinska rezistencija češće javlja u osoba sa šećernom bolesti, pušača i hipertoničara koji već sami po sebi imaju povećan kardiovaskularni rizik te nedostatak sigurne provjere suradljivosti bolesnika u uzimanju ASK kao jednog od mogućih uzroka nedostatne inhibicije trombocita u laboratorijskim testovima.

Eikelboom i sur. našli su u podstudiji HOPE (*Heart Outcomes Prevention Evaluation*) da bolesnici visokoga kardiovaskularnog rizika koji su pripadali gornjoj kvartili koncentracije 11-dehidrotromboksana B<sub>2</sub> u urinu, dakle oni kod kojih je učinak ASK na inhibiciju sinteze TXA<sub>2</sub> bio najslabiji, pokazuju 1,8 puta veći rizik od infarkta miokarda, moždanog udara ili kardiovaskularne smrti u odnosu prema bolesnicima u najnižoj kvartili.<sup>15</sup> Mjereći jačinu antiagregacijskog učinka s pomoću svjetlosne agregometrije u bolesnika sa stabilnom koronarnom bolesti, Gum i sur. našli su da oni sa slabijim odgovorom na ASK imaju značajno veću

učestalost ukupnih nepovoljnih kardiovaskularnih događaja u odnosu prema bolesnicima s povoljnim antiagregacijskim statusom (24% vs. 10%).<sup>36</sup> Mueller i sur. pokazali su da bolesnici nakon angioplastike iliofemorálnih arterija imaju za 87% veći rizik od ponovne okluzije arterije ako imaju nepovoljan antiagregacijski odgovor na ASK.<sup>37</sup> Slabiji antiagregacijski učinak ASK izmjeren metodom VerifyNow-Aspirin™ bio je povezan sa znatno većim porastom serumskih markera mionekroze (miokardna kreatin-kinaza i troponin I) nakon elektivne perkutane koronarne intervencije.<sup>38</sup> Prognoističku važnost aspirinske rezistencije u bolesnika s akutnim infarktom miokarda dokazali su Marcucci i sur., koji su antiagregacijski učinak ispitivali metodom PFA-100® unutar 12–15 h od primarne PCI. Oni s lošijim odgovorom na ASK imali su gotovo tri puta više nepovoljnih kardiovaskularnih događaja tijekom godinu dana praćenja.<sup>39</sup>

Ohmori i sur. uspoređivali su bolesnike sa stabilnom anginom pectoris prema jačini antitrombocitnog odgovora na standardnu terapiju ASK-om koji su procjenjivali svjetlosnom agregometrijom i mjerenjem veličine trombocitnih agregata. Zaključili su da oni u gornjoj kvartili agregacije i s velikim trombocitnim agregatima imaju čak osam puta veći rizik od infarkta miokarda, moždanog udara ili kardiovaskularne smrti.<sup>40</sup> Koristeći se trima metodama određivanja veličine antiagregacijskog učinka ASK, Poston i sur. našli su značajno veći rizik od rane tromboze venskih prenosnica nakon operacije aortokoronarnog premoštenja.<sup>41</sup>

Za razliku od prethodnih, studija Pamukcua i sur. koja je bila provedena među 234 bolesnika sa stabilnom koronarnom bolesti nije našla utjecaj aspirinske rezistencije mjernom metodom PFA-100 na klinički ishod tijekom višemjesečnog praćenja.<sup>42</sup>

Metaanalizom 20 studija utjecaja aspirinske rezistencije kojom je obuhvaćeno 2.930 kardiovaskularnih bolesnika, Krasopoulos i sur. pokazali su znatno povećan rizik od kardiovaskularne smrti, akutnoga koronarnog zbivanja, zatajivanja aortokoronarnih prenosnica i cerebrovaskularnih događaja.<sup>7</sup> Ukupni kardiovaskularni rizik bio je kod rezistentnih bolesnika gotovo četiri puta veći (OR=3,85). Metaanalizom nešto manjeg broja prospektivnih studija Sofi i sur. dobili su slične rezultate.<sup>43</sup>

Međutim zbog nedostatka zajedničke definicije aspirinske rezistencije, kao i različitih metoda koje su upotrijebljene u njezinu dokazivanju, rezultati ovih studija do sada nisu doveli do šireg prihvaćanja aspirinske rezistencije kao klinički relevantne pojave.

Također još nemamo jasnog odgovora utječe li se promjenom terapije, odnosno optimiziranjem antiagregacijskog statusa u bolesnika s laboratorijskim nalazom suboptimalnog učinka ASK na njihov klinički ishod. Randomizirana studija 3T/2R provedena na 263 bolesnika liječena elektivnom PCI pokazala je da se dodatkom tirofibana (blokator glikoproteinskih IIb/IIIa-receptora na trombocitima) uobičajenoj antiagregacijskoj terapiji u bolesnika kojima je metodom VerifyNow™ dokazan slabiji antiagregacijski učinak ASK i/ili klopidogrela, uspjela značajno smanjiti učestalost periproceduralnog infarkta miokarda i ukupnih nepovoljnih kardiovaskularnih događaja.<sup>44</sup>

### Pristup bolesniku s aspirinskom rezistencijom

Komplikacije aterotromboze i njihove kardiovaskularne manifestacije koje nastaju unatoč redovitim uzimanju antiagregacijske terapije ne iznenađuju kada se u obzir uzme sva kompleksnost fiziologije trombocita i multifaktornost patofiziologije arterijske tromboze. Ovakva »neučinkovi-

tost« nije uvijek posljedica nedovoljne terapijske supresije puđenih trombocita, već je potrebno misliti i na druga predisponirajuća stanja poput nedovoljne ekspanzije stenta ili neprepoznate disekcije arterije nakon perkutane koronarne intervencije.

Eksperti Europskoga kardiološkog društva te Međunarodnog društva za trombozu i hemostazu smatraju da nije potrebno rutinski testirati antiagregacijski učinak ASK, niti u skladu s takvim nalazom mijenjati antiagregacijske lijekove.<sup>45,46</sup> Za razliku od europskih kolega, američki eksperti preporučuju povišenje dnevne doze ASK kod onih kojima se nakon PCI dokaže aspirinska rezistencija, iako nisu precizirali ni metodu ni kriterije za njezino dijagnosticiranje. Riječ je o preporukama klase IIb i razine C, tj. one se ne temelje na rezultatima randomiziranih kliničkih studija, već na konsenzusu eksperata.<sup>47</sup>

S obzirom na različite mehanizme smanjene osjetljivosti trombocita na antiagregacijski učinak ASK, ne postoji ni jedinstveni terapijski pristup ovoj pojavi (tablica 2). Željeni antiagregacijski učinak možemo postići samo ako uvjerimo bolesnika u potrebu redovitog uzimanja i adekvatnog doziranja lijeka, ako izbjegnemo istodobno uzimanje lijekova koji remete farmakokinetiku i farmakodinamiku ASK (npr. umjesto ibuprofena ili indometacina bolesniku s reumatskim tegobama treba savjetovati uzimanje diklofenaka ili paracetamola). Rizik od suboptimalnog učinka ASK može se umanjiti prestankom pušenja, korekcijom hiperglikemije i hiperkolesterolemije, odnosno liječenjem srčanog popuštanja, upalnih procesa i infekcija. Jača inhibicija trombocita u bolesnika s akutnim koronarnim sindromom ili tijekom infekcija može se postići povišenjem dnevne doze ASK.<sup>48</sup> Ipak, uporaba visokih doza ASK nije bez rizika te ovdje treba biti racionalan uzimajući u obzir i individualnu sklonost bolesnika takvim nuspojavama.<sup>49</sup>

Zanimljivo je da bolesnici s akutnim infarktom miokarda i slabijim učinkom ASK imaju visoku razinu ADP-a u krvi,<sup>50</sup> te da su oni s najslabijim učinkom ASK u isto vrijeme i bili najosjetljiviji na učinak klopidogrela, lijeka koji blokira ADP-receptore tipa P<sub>2</sub>Y<sub>12</sub> na trombocitima.<sup>51</sup> Čini se da bi upravo dodatak drugog antiagregacijskog lijeka poput klopidogrela bio logičan pristup bolesnicima s aspirinskom rezistencijom. Studija CHARISMA kod 15.603 ispitanika visokoga kardiovaskularnog rizika nije pokazala da primjena takve dvostruke antiagregacijske strategije može smanjiti učestalost nepovoljnih kardiovaskularnih događaja, a ni broj hospitalizacija zbog simptomatske ishemijske u odnosu prema onima koji su uz ASK dobivali placebo.<sup>52</sup> Međutim kad su izdvojeni bolesnici koji su ranije preboljeli infarkt miokarda, moždani udar ili imaju simptomatsku bolest perifernih arterija (ukupno 9.478 ispitanika), našlo se da je istovremena primjena ASK i klopidogrela kod ovih značajno smanjila rizik od kardiovaskularne smrti, ponavljanja infarkta miokarda i moždanog udara.<sup>53</sup>

Kako ni klopidogrel ne postiže u svih bolesnika zadovoljavajući stupanj inhibicije trombocita (tzv. rezistencija na klopidogrel), moguće je da bi primjena novih antagonista trombocitnih P<sub>2</sub>Y<sub>12</sub>-receptora, poput prasugrela<sup>54</sup> ili tikagrelora<sup>55</sup> mogla biti bolja alternativa. Međutim za sada nema studije koja bi potvrdila korist od uporabe ovih lijekova u bolesnika s lošijim odgovorom na ASK.

### Zaključak

Čini se da je varijabilnost antiagregacijskog učinka osim laboratorijskog zapazanja i važan klinički problem u bolesnika liječenih ASK-om. Unatoč inflaciji radova o nepovolj-

nom utjecaju aspirinske rezistencije na klinički ishod, primjena i doziranje ASK u kardiovaskularnih bolesnika do daljnega ostaju nepromijenjeni. Također, za sada nema preporuka za rutinsko testiranje antiagregacijskog učinka ASK ili bilo kojega drugog antiagregacijskog lijeka, kao ni za prilagođavanje antiagregacijske terapije u slučaju nepovoljnog antiagregacijskog statusa. Prema mišljenju Radne skupine za trombozu pri Europskome kardiološkom društvu, individualiziranje antiagregacijske terapije prema nalazima testova agregacije preporučuje se samo kod visokougroženih bolesnika kao što su oni nakon tromboze u stentu ili u centrima izvrsnosti koji izvode testove funkcije trombocita u okviru svojih istraživačkih aktivnosti.<sup>56</sup>

Kao što je to slučaj s krvnim tlakom ili glikemijom, varijabilnost u osjetljivosti trombocita na antiagregacijsko liječenje ne bi se trebala promatrati kao dihotomna pojava, već kontinuirana varijabla koja se kreće od jedne krajnosti i manifestira se kao sklonost trombozi do druge koja se manifestira kao sklonost krvarenju, a obje se tiču sigurnosti ove terapije. Ne možemo zanemariti ni mogućnost dinamičnosti ovog svojstva, o čemu znamo malo, ali što stvara dodatni problem u tumačenju jednokratnog određivanja antiagregacijskog učinka u dosadašnjim studijama. Znatno problem u tumačenju i kliničkoj primjeni nalaza dosadašnjih studija aspirinske rezistencije leži u nedostatku zajedničke definicije ove pojave, odnosno različitim laboratorijskim metodama i graničnim vrijednostima koje su se pri tome rabile. Idealni test za detekciju aspirinske rezistencije u svakodnevnoj kliničkoj praksi trebao bi biti reproduciibilan, jednostavan, brz i uz to jeftin. Budućim kliničkim studijama trebalo bi odrediti koji je od postojećih testova najbliži ovoj definiciji, a ujedno i najbolje predviđa nepovoljni klinički ishod u onih sa slabijim antiagregacijskim učinkom. Međutim za osnovni zadatak ostaje odgovoriti na pitanje možemo li prilagodbom i optimiziranjem antiagregacijske terapije (povišenje dnevne doze ASK, dodatak ili zamjena s nekim od tienopiridina, uvođenje trećeg antiagregacijskog lijeka) u takvih bolesnika povoljno utjecati na njihovu kardiovaskularnu prognozu.

### LITERATURA

1. Levesque H, Lafont O. Aspirin throughout the ages: a historical review. *Rev Med Int* 2000;21(Suppl 1):8S-17S.
2. Vane JN. Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs. *Nat New Biol* 1971;231:232-5.
3. Awtry EH, Loscalzo J. Aspirin. *Circulation* 2000;101:1206-18.
4. Anti-thrombotic Trialists Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *Brit Med J* 2002;324:71-86.
5. Hennekens CH, Schrör K, Weisman S, FitzGerald GA. Terms and conditions. Semantic complexity and aspirin resistance. *Circulation* 2004;110:1706-8.
6. Hovens MM, Snoep JD, Eikenboom JC, van der Bom JG, Mertens BJ, Huisman MV. Prevalence of persistent platelet reactivity despite use of aspirin: a systematic review. *Am Heart J* 2007;153:175-81.
7. Krasopoulos G, Brister S, Beattie WS, Elliot RF, Buchanan MR. Aspirin »resistance« and risk of cardiovascular morbidity: systematic review and meta-analysis. *Br Med J* 2008, doi:10.1136/bmj.39430.529549.BE
8. Gurbel PA, Becker RC, Mann KG, Steinhubl SR, Michelson AD. Platelet function monitoring in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:1822-34.
9. Lordkipanidzé M, Pharand C, Schampaert E, Turgeon J, Palisaitis DA, Diiodati 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;28:1702-8.
10. Gum PA, Kottke-Merchant K, Poggio ED i sur. Profile and prevalence of aspirin resistance in patients with cardiovascular disease. *Am J Cardiol* 2001;88:230-5.
11. Nicholson NS, Panzer-Knodle SG, Haas NF i sur. Assessment of platelet function assays. *Am Heart J* 1998;135:S170-8.

12. Wang JC, Aucoin-Barry D, Manuelian D *i sur*. Incidence of aspirin non-responsiveness using the Ultegra rapid platelet function assay-ASA. *Am J Cardiol* 2003;92:1492–4.
13. Angiolillo DJ, Fernandez-Ortiz A, Bernardo E *i sur*. Influence of aspirin resistance on platelet function profiles in patients on long-term aspirin and clopidogrel after percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 2006;97(1):38–43.
14. Hart RG, Leonard AD, Talbert RL *i sur*. Aspirin dosage and thromboxane synthesis in patients with vascular disease. *Pharmacotherapy* 2003;23:579–84.
15. Eikelboom JW, Hirsh J, Weitz JI, Johnson M, Yi Q, Yusuf S. Aspirin resistant thromboxane biosynthesis and the risk of myocardial infarction, stroke, or cardiovascular death in patients at high risk for cardiovascular events. *Circulation* 2002;105:1650–5.
16. Skoric B, Miličić D, Lovric D, Gornik I, Skoric KN, Sertic K. Initial patency of the infarct-related artery in patients with acute ST elevation myocardial infarction is related to platelet response to aspirin. *Int J Cardiol* 2010;140:356–8.
17. Miličić D, Skoric B, Lovric D. Drug-specific thienopyridine resistance in patient with recurrent coronary stent thrombosis. *J Invasive Cardiol* 2009;21(8):E157–60.
18. Lee PY, Chen WH, Ng W *i sur*. Low-dose aspirin increases aspirin resistance in patients with coronary artery disease. *Am J Med* 2005;118(7):723–7.
19. Feher G, Koltai K, Alkonyi B *i sur*. Clopidogrel resistance: role of body mass and concomitant medications. *Int J Cardiol* 2007;120:188–92.
20. Macchi L, Christiaens L, Brabant S *i sur*. Resistance to aspirin in vitro is associated with increased platelet sensitivity to adenosine diphosphate. *Thromb Res* 2002;107(1–2):45–9.
21. Catella-Lawson F, Reilly MP, Kapoor SC *i sur*. Cyclooxygenase inhibitors and the antiplatelet effects of aspirin. *N Engl J Med* 2001;345:1809–17.
22. Cambria-Kiely JA, Gandhi PJ. Aspirin resistance and genetic polymorphisms. *J Thromb Thrombolysis* 2002;14:51–8.
23. Zimmermann N, Wenk A, Kim U *i sur*. Functional and biochemical evaluation of platelet aspirin resistance after coronary artery bypass surgery. *Circulation* 2003;108:542–7.
24. Hankey GJ, Eikelboom JW. Aspirin resistance. *Lancet* 2006;367:606–17.
25. Weber AA, Przytulski B, Schanz A, Hohlfeld T, Schror K. Towards a definition of aspirin resistance: a typological approach. *Platelets* 2002;13:37–40.
26. Rocca B, Secchiero P, Ciabattini G *i sur*. Cyclooxygenase-2 expression is induced during human megakaryopoiesis and characterizes newly formed platelets. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002;99(11):7634–9.
27. Schonbeck U, Sukhova GK, Graber P, Coulter S, Libby P. Augmented expression of cyclooxygenase-2 in human atherosclerotic lesions. *Am J Pathol* 1999;155(4):1281–91.
28. Karim S, Habib A, Levy-Toledano S, Maclouf J. Cyclooxygenase-1 and -2 of endothelial cells utilize exogenous or endogenous arachidonic acid for transcellular production of thromboxane. *J Biol Chem* 1996;271(20):1204–8.
29. Garlachs CD, Geis T, Goppelt-Strube M *i sur*. Induction of cyclooxygenase-2 and enhanced release of prostaglandin E2 and I2 in human endothelial cells by engagement of CD40. *Atherosclerosis* 2002;163:9–16.
30. Valles J, Santos MT, Aznar J *i sur*. Erythrocyte promotion of platelet reactivity decreases the effectiveness of aspirin as an antithrombotic therapeutic modality: the effect of low-dose aspirin is less than optimal in patients with vascular disease due to prothrombotic effects of erythrocytes on platelet reactivity. *Circulation* 1998;97:350–5.
31. Anfossi G, Trovati M. Pathophysiology of platelet resistance to anti-aggregating agents in insulin resistance and type 2 diabetes: implications for anti-aggregating therapy. *Cardiovasc Hematol Ag Med Chem* 2006;4:111–28.
32. Davi G, Alessandrini P, Mezzetti A *i sur*. In vivo formation of 8-Epi-prostaglandin F2 alpha is increased in hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997;17:3230–5.
33. Reilly M, Delanty N, Lawson JA, FitzGerald GA. Modulation of oxidant stress in vivo in chronic cigarette smokers. *Circulation* 1996;94:19–25.
34. Chung I, Lip GY. Platelets and heart failure. *Eur Heart J* 2006;27:2623–31.
35. Rottlaender D, Scherner M, Schneider T, Erdmann E. Polypharmacy, compliance and non-prescription medication in patients with cardiovascular disease in Germany. *Dtsch Med Wochenschr* 2007;132:139–44.
36. Gum PA, Kottke-Merchante K, Welsh PA, White J, Topol EJ. A prospective, blinded determination of the natural history of aspirin resistance among stable patients with cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:961–5.
37. Mueller MR, Salat A, Stangl P *i sur*. Variable platelet response to low-dose ASA and the risk of limb deterioration in patients submitted to peripheral arterial angioplasty. *Thromb Haemost* 1997;78:1003–7.
38. Chen WH, Lee PY, Ng W *i sur*. Aspirin resistance is associated with a high incidence of myonecrosis after nonurgent percutaneous coronary intervention despite clopidogrel pretreatment. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:1122–6.
39. Marcucci R, Panizza R, Antonucci E *i sur*. Usefulness of aspirin resistance after percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction in predicting one-year major adverse cardiovascular events. *Am J Cardiol* 2006;98:1156–9.
40. Ohmori T, Yatomi Y, Nonaka T *i sur*. Aspirin resistance detected with aggregometry cannot be explained by cyclooxygenase activity: involvement of other signaling pathway(s) in cardiovascular events of aspirin-treated patients. *J Thromb Haemost* 2006;4:1271–8.
41. Poston RS, White C, Gu J *i sur*. Aprotinin shows both hemostatic and antithrombotic effects during off-pump coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 2006;81:104–11.
42. Pamukcu B, Oflaz H, Onur I *i sur*. Clinical relevance of aspirin resistance in patients with stable coronary artery disease: a prospective follow-up study (PROSPECTAR). *Blood Coagul Fibrinolysis* 2007;18:187–92.
43. Sofi F, Marcucci R, Gori AM, Abbate R, Gensini GF. Residual platelet reactivity on aspirin therapy and recurrent cardiovascular events – a meta-analysis. *Int J Cardiol* 2008;128:166–71.
44. Valgimigli M, Campo G, de Cesare N *i sur*. Intensifying platelet inhibition with tirofiban in poor responders to aspirin, clopidogrel, or both agents undergoing elective coronary intervention. Tailoring treatment with tirofiban in patients showing resistance to aspirin and/or resistance to Clopidogrel (3T/2R). *Circulation* 2009;119:3215–22.
45. Task Force on the Use of Antiplatelet Agents in Patients with Atherosclerotic Cardiovascular Disease of the European Society of Cardiology. Expert consensus document on the use of antiplatelet agents. *Eur Heart J* 2004;25:166–81.
46. Michelson AD, Cattaneo M, Eikelboom JW *i sur*. For the Platelet Physiology Subcommittee of the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis; Working Group on Aspirin Resistance. Aspirin resistance: position paper of the Working Group on Aspirin Resistance. *J Thromb Haemost* 2005;3:1309–11.
47. American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. ACC/AHA/SCAI 2005 guideline update for percutaneous coronary intervention. *Circulation* 2006;113:e1–e121.
48. Gurbel PA, Blinden KP, DiChiara J *i sur*. Evaluation of dose-related effects of aspirin on platelet function: Results from the Aspirin-Induced Platelet Effect (ASPECT) study. *Circulation* 2007;115:3156–64.
49. Campbell CL, Smyth S, Montalescot G, Steinhubl SR. Aspirin dose for the prevention of cardiovascular disease. A systematic review. *JAMA* 2007;297:2018–24.
50. Borna C, Lazarowski E, van Heusden C, Öhlin H, Erlinge D. Resistance to aspirin is increased by ST-elevation myocardial infarction and correlates with adenosine diphosphate levels. *Thromb J* 2005;3:10.
51. Eikelboom JW, Hankey GJ, Thom J *i sur*. Enhanced antiplatelet effect of clopidogrel in patients whose platelets are least inhibited by aspirin: a randomized crossover trial. *J Thromb Haemost* 2005;3:2649–55.
52. Bhatt DL, Fox KA, Hacke W *i sur*. CHARISMA Investigators. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med* 2006;354:1706–17.
53. Bhatt DL, Flather MD, Hacke W *i sur*. CHARISMA Investigators. Patients with prior myocardial infarction, stroke, or symptomatic peripheral arterial disease in the CHARISMA trial. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:1982–8.
54. Brandt JT, Payne CD, Wiviott SD *i sur*. A comparison of prasugrel and clopidogrel loading doses on platelet function: magnitude of platelet inhibition is related to active metabolite formation. *Am Heart J* 2007;153:66.e9–66.e16.
55. Steinhubl S, Roe MT. Optimizing platelet P2Y12 inhibition for patients undergoing PCI. *Cardiovasc Drug Rev* 2007;25:188–203.
56. Kuliczowski W, Witkowski A, Polonski L *i sur*. Interindividual variability in the response to oral antiplatelet drugs: a position paper of the Working Group on antiplatelet drugs resistance appointed by the Section of Cardiovascular Interventions of the Polish Cardiac Society, endorsed by the Working Group on Thrombosis of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2009, doi:10.1093/eurheartj/ehn562.