

Az acetilszalicilsav-rezisztencia klinikai jelentősége cerebrovascularis betegek esetében

FEHÉR Andrea, PUSCH Gabriella, HARANG Gábor, GASZTONYI Beáta, PAPP Előd, WERLING Dóra, MENYHÁRT Marianna, KOMÁROMY Hedvig, SZAPÁRY László, FEHÉR Gergely

CLINICAL IMPACT OF ACETYLSALICYLIC ACID RESISTANCE IN PATIENTS WITH CEREBROVASCULAR DISEASE

BEVEZETÉS – Az elmúlt években egyre több tanulmány foglalkozott az acetilszalicilsav-rezisztencia fogalmával és lehetséges klinikai következményeivel.

BETEGEK ÉS MÓDSZEREK – 281, krónikus cerebrovascularis beteg vett részt a tanulmányunkban. A betegeket két csoportra osztottuk optikai aggregometriás leletük alapján (acetilszalicilsav-reszponder vs. -rezisztens). Összehasonlítottuk a két csoport rizikóprofilját, szedett gyógyszereit, laboratóriumi paramétereit és klinikai kimenetelét.

EREDMÉNYEK – Az acetilszalicilsav-rezisztens betegek között magasabb volt a nők aránya [(23 (45,1%) vs. 92 (40%) ($p < 0,05$)], továbbá gyakoribb volt a dohányzás (38% vs. 25%), hypertonia (92 vs. 78%), hypercholesterinaemia (5,69 vs. 4,85 mmol/l), magasabb LDL- (3,71 vs. 2,85 mmol/l) és trigliceridértékek (2,78 vs. 1,97 mmol/l), továbbá magasabb hsCRP-szint (17,89 vs. 7,09 mmol/l) ($p < 0,01$). A statinok használata (56% vs. 36%) gyakoribb volt a reszpondercsoportban ($p < 0,01$). Az agonisták által kiváltott thrombocytá-aggregációs értékek szoros összefüggést mutattak a koleszterin-, LDL-, triglicerid- és hsCRP-értékekkel ($p < 0,05$). Kedvezőtlen kimenetel 13 (25,5%) acetilszalicilsav-nonreszponder és 32 (13,9%) acetilszalicilsav-reszponder beteg esetében lépett fel ($p < 0,01$). Multivariációs analízis során azonban a dohányzás (OR: 2,38, CI: 1,77–5,44), az emelkedett LDL- (OR: 3,01, CI: 2,34–5,67) és emelkedett hsCRP-értékek (OR: 2,44, CI: 1,55–7,02) ($p < 0,05$) voltak a kedvezőtlen vascularis kimenetel független rizikófaktora.

KÖVETKEZTETÉS – Tanulmányunk eredményei alapján az acetilszalicilsav-rezisztencia kedvezőtlenebb klinikai kimenetellel járt együtt, de nem volt a jövőbeli vascularis események független rizikófaktora. Eredményeink felvetik a nem megfelelő prevenció kezelés szerepét a jelenség hátterében.

INTRODUCTION – In the past few years, a number of studies have been published about acetylsalicylic acid resistance and its potential clinical consequences.

PATIENTS AND METHODS – 281 patients with chronic cerebrovascular disease have been involved in our study. The patients were divided in two groups on the basis of their optical aggregometer results (acetylsalicylic acid responder vs. resistant). We compared the risk profiles, drug therapies, laboratory parameters and clinical outcomes of the two groups.

RESULTS – Acetylsalicylic acid resistant patients were more likely to be women [23 (45.1%) vs. 92 (40%) ($p < 0.05$)], to smoke (38% vs. 25%), have hypertension (92 vs. 78%), hypercholesterolaemia (5.69 vs. 4.85 mmol/l), and elevated LDL-levels (3.71 vs. 2.85 mmol/l), triglyceride levels (2.78 vs. 1.97 mmol/l) and hsCRP levels (17.89 vs. 7.09 mmol/l) ($p < 0.01$). The use of statins was more frequent (56% vs. 36%) in the responder group ($p < 0.01$). Platelet aggregation values (triggered by agonists) were significantly correlated with cholesterol, LDL, triglyceride and hsCRP levels ($p < 0.05$). Adverse outcomes were reached in 13 (25.5%) acetylsalicylic acid nonresponders and 32 (13.9%) acetylsalicylic acid responder patients ($p < 0.01$). In a multivariate analysis, however, only smoking (OR: 2.38, CI: 1.77-5.44) and increased LDL (OR: 3.01, CI: 2.34-5.67) and hsCRP levels (OR: 2.44, CI: 1.55-7.02) ($p < 0.05$) were independent risk factors of adverse vascular outcomes.

CONCLUSION – On the basis of our results, acetylsalicylic acid resistance was associated with a worse clinical outcome, but it was not an independent risk factor of future ischaemic events. Our results implicate that inappropriate prevention therapy might have a role in this phenomenon.

acetilszalicilsav, stroke, TIA,
optikai aggregometria, rezisztencia,
másodlagos prevenció

aspirin, stroke, TIA,
optical aggregometry, resistance,
secondary prevention

dr. FEHÉR Andrea, dr. HARANG Gábor: Tolna Megyei Önkormányzat Balassa János Kórháza, Belgyógyászati Osztály, Sebészeti Osztály/Tolna County Balassa János Hospital; Szekszárd
 dr. PUSCH Gabriella, dr. WERLING Dóra, dr. MENYHÁRT Marianna, dr. SZAPÁRY László, dr. FEHÉR Gergely
 (levelező szerző/correspondent): Pécsi Tudományegyetem OEKK KK, Neurológiai Klinika/
 University of Pécs, Faculty of Medicine, Department of Neurology;
 H-7623 Pécs, Rét u. 2. E-mail: gergely.feher@aok.pte.hu
 dr. GASZTONYI Beáta, dr. PAPP Előd: Zala Megyei Kórház, Belgyógyászati Osztály; Zalaegerszeg
 dr. KOMÁROMY Hedvig: Pécsi Diagnosztikai Központ; Pécs

Érkezett: 2011. október 5.

Elfogadva: 2011. november 8.

*Különböző
módszerekkel
mérve az
acetilszalicil-
savat szedők
15–25%-a
acetilszalicil-
sav-rezisz-
tensnek
bizonyul.*

Az acetilszalicilsav kedvező hatását az ischaemiás cerebrovascularis események szekunder prevenciójában számos tanulmány és metaanalízis igazolta, placebohoz képest körülbelül 15%-os rizikócsökkenés érhető el (1, 2). Az aktuális irányelvek mind az acetilszalicilsav, mind az acetilszalicilsav plusz dipyridamol, mind a clopidogrel-monoterápiát javasolják az ischaemiás cerebrovascularis megbetegedések szekunder prevenciójában, hosszú távú kezelésként (azzal a kitételrel, hogy az acetilszalicilsav plusz dipyridamol kezelésnek az acetilszalicilsav-kezelésnél egyértelműen hatékonyabb a prevenció effektusa, míg clopidogrellel összevetve nincs különbség) (3).

A jelenleg rendkívül nagy érdeklődést kiváltó acetilszalicilsav-rezisztencia definíciója nem teljesen tisztázott, és a vizsgálatára alkalmazott laboratóriumi módszerek között sincs teljes összhang. Egyrészt a fogalom magában foglalja az újabb vascularis esemény bekövetkeztét acetilszalicilsav-terápia mellett, vagyis a gyógyszer klinikai hatástalanságát (klinikai rezisztencia), másrészt a különféle tesztekkel, laboratóriumi körülmények között kimutatott hatástalanságot (laboratóriumi rezisztencia) (4). Különböző módszerekkel mérve az acetilszalicilsavat szedők 15–25%-a acetilszalicilsav-rezisztensnek bizonyul, ez az arány cerebrovascularis betegek esetében még magasabb lehet (5–8). Közelmúltbeli tanulmányok és metaanalízisek szoros összefüggést igazoltak a laboratóriumi és a klinikai acetilszalicilsav-rezisztencia között (7). Ezek az említett tanulmányok általában cardiovascularis (elsősorban percutan coronariaintervención átesett) betegpopulációk vizsgálatán alapulnak. Cerebrovascularis betegek esetében csupán néhány kemény végpontú vizsgálat történt, és ezek eredményei is ellentmondásosak (8–13).

Jelen tanulmányunkban laboratóriumiilag acetilszalicilsav-reszponder és -rezisztens cerebrovascularis betegeink paramétereit és klinikai kimenetelét hasonlítottuk össze (rizikóprofil, előző betegségek, gyógyszeres kezelés, vascularis események).

Betegek és módszerek

A vizsgálatunkba 281, cerebrovascularis beteget vontunk be, akik napi 100 mg acetilszalicilsav-terápiában részesültek. Minden más thrombocyttaaggregáció-gátló szer, illetve antikoaguláns szer szedése, továbbá nem vascularis alapbetegség (hematológiai, tumoros stb.) és három hónapon belüli akut ischaemiás esemény (myocardialis infarctus, stroke stb.) kizárási kritériumnak számított.

A thrombocyttaaggregáció-gátlás vizsgálata: A thrombocyttaaggregáció méréséhez cubitalis vénából 12 ml vért vettünk 3,8%-os nátrium-citrát-tartalmú Vakutainer-csövekbe. A mintákat 150 g-n 10 percig centrifugáltuk, majd a thrombocytadús felülúszót (platelet rich plasma, PRP) óvatosan eltávolítottuk. Ezt követően thrombocytaszegény plazma (platelet poor plasma, PPP) nyeréséhez a maradék mintákat 10 percig 2500 g-n ismételt centrifugáltuk. A mérésekhez használt küvettkébe 450–450 μ l PRP-t, illetve PPP-t pipettáztunk, majd a vérlemezkék aggregációját 50 μ l ADP (5 μ M és 10 μ M), kollagén (2 μ g/ml), illetve adrenalin (10 μ M) hozzáadásával indukáltuk. Vizsgálatainkat a Born-féle turbidimetriás elven működő Carat TX-4 (Carat Diagnosztika Kft., Budapest) négycsatornás thrombocyttaaggregométerrel végeztük (11, 12). Az individuális különbségek kiküszöbölésére a készülék tárolja a thrombocytadús és thrombocytaszegény plazmák fényáteresztő képességét (PRP: 0%, PPP: 100%), majd az induktorokkal kiváltott aggregáció mértékét a PPP-PRP optikai sűrűségkülönbséghez viszonyítva számolja. A szuszpenzió fényáteresztő képessége az aggregáció mértékével párhuzamosan nő, amit a műszerhez kapcsolt számítógép programja ábrázol. Az így nyert görbe egyik jellegzetes paraméterét, a maximális aggregáció értékét – amely a megfelelő gyógyszeres kezelés hatására csökken – egészséges, gyógyszermentes egyéneken mért referenciaértékekkel hasonlítottuk össze. A mérés 10 perces időtartama alatt 37 °C-os inkubációt és folyamatos mágneses keverést (1000 rpm) alkalmaztunk.

1. táblázat. A vizsgált csoportok összetevése (átlag ± standard deviáció)

	Acetilszalicilsav-reszponder	Acetilszalicilsav-rezisztens	p-érték
Betegek	230 (81,9%)	51 (18,1%)	
Nő/férfi arány	0,66	0,82	p<0,05
Átlagéletkor (év)	64,13±10,92	66,74±10,17	0,13
ADP 5 μmol/l	56,15±13,33	67,74±10,73	p<0,001
ADP 10 μmol/l	64,65±12,73	72,21±10,42	p<0,001
Kollagén 2 mg/ml	19,35±11,65	67,47±12,03	p<0,001
Epinefrin 10 μmol/l	20,62±10,23	65,43±11,47	p<0,001
Dohányzás	58 (25%)	20 (38)%	p<0,01
Hypertonia	180 (78,2)	47 (92,1%)	p<0,001
Dyslipidaemia	14 (27,4%)	65 (28%)	0,67
Diabetes mellitus	14 (27,8%)	58 (25,2%)	0,18
Ischaemiás szívbetegség	111 (48%)	23 (45,1%)	0,44
PCI	20 (9%)	4 (8%)	0,72
CABG	16 (7%)	2 (4%)	0,1
TIA/stroke	230 (100%)	51 (100%)	0,99
Carotisstenosis	230 (100%)	51 (100%)	0,99
ACE-inhibitor	129 (56,1)	30 (58,8%)	0,22
β-receptor-blokkoló	134 (58,2)	29 (56,8)	0,32
ARB	44 (19,1%)	9 (17,6%)	0,65
Statin	129 (56,1%)	19 (37,2%)	p<0,01
Vércukorszint (mmol/l)	6,71±2,1	6,79±2,85	0,84
Koleszterinszint (mmol/l)	4,85±1,15	5,7±1,33	p<0,01
LDL-szint (mmol/l)	2,81±1,1	3,62±1,28	p<0,01
HDL-szint (mmol/l)	1,22±0,9	1,14±0,4	0,18
Trigliceridszint (mmol/l)	1,97±1,24	2,79±1,14	p<0,05
hsCRP-szint (mmol/l)	7,09±3,65	17,89±9,67	p<0,001
Ischaemiás esemény	32 (13,9%)	13 (25,5%)	p<0,001

ADP: adenosin-difoszfát; PCI: percutan coronariaintervenció; CABG: coronary artery bypass graft; TIA: átmeneti ischaemiás attack; ACE: angiotenzin-konvertáz enzim; ARB: angiotenzinreceptor-blokkoló; LDL: kis denzitású lipoprotein; HDL: nagy denzitású lipoprotein; hsCRP: nagy érzékenységű C-reaktív protein

A minták vizsgálata a vérvételt követő két órán belül megtörtént. Az acetilszalicilsav hatásának kontrolljához a kollagén és adrenalin indukálta aggregációt vizsgáltuk. Az aggregáció maximumának csökkenését akkor tekintettük az alkalmazott terápia következményének, ha az a kezelten kontrollpopulációra jellemző normáltartományon (átlag ± 2 SD) kívül esett, ellenkező esetben hatástalannak vélelmeztük a kezelést, ahogy azt korábban már publikáltuk (15–17).

Rizikóprofil és kórelőzmény: Az általunk vizsgált rizikóprofilba és kórelőzménybe az alábbiak tartoztak: dohányzás, diabetes mellitus, hipertenzió, dyslipidaemia, ischaemiás szívbetegség (IHD), megelőző akut myocardialis infarctus (AMI), ischaemiás attack (TIA), stroke és perifériás érbetegség.

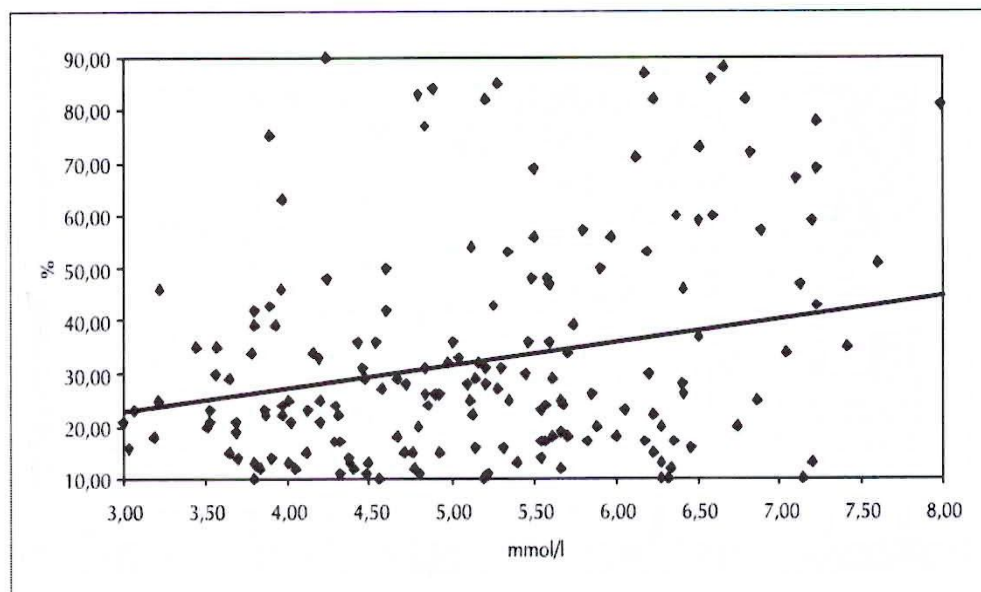
2. táblázat. A vérzsír-, vércukor- és hsCRP-értékek korrelációja az agonistára bekövetkezett thrombocytáaggregációs értékekkel acetilszalicilsavat szedő betegekben

	ADP5	ADP10	Kollagén	Epinefrin
hsCRP-szint	0,175*	0,204**	0,199**	0,183*
Koleszterinszint	0,04	0,107	0,236**	0,296**
LDL-szint	0,326**	0,228**	0,536**	0,538**
HDL-szint	0,128	0,135	0,124	0,125
Trigliceridszint	0,08	0,12	0,126	0,141*
Vércukorszint	0,06	0,01	0,06	0,01

* p<0,05; ** p<0,01
hsCRP: nagy érzékenységű C-reaktív protein; LDL: kis denzitású lipoprotein; HDL: nagy denzitású lipoprotein

Gyógyszeres kezelés: Az alábbi gyógyszer-csoportok lehetséges szerepét vizsgáltuk: β-recep-

Minden cerebrovasculáris betegnek ACE-gátló és nagy dózisu statinterápiát kellene kapnia, vérnyomástól és koleszterinszinttől függetlenül.



1. ábra. A szérumkoleszterin-szint és az adrenalin indukálta thrombocytáaggregáció közötti összefüggés acetilszalicilsavat szedő betegeknél

tor-blokkolók, angiotenzinkonvertálóenzim (ACE) -inhibitorok, angiotenzin (AT) II-receptor-blokkolók és statinok.

Statisztikai analízis: Az adatokat az átlag \pm SEM (átlagok standard hibája) alapján hasonlítottuk össze t-, illetve χ^2 -próbával. Hogy statisztikailag pontosan meghatározzuk, mely tényezők játszanak szerepet mint az acetilszalicilsav-rezisztencia független tényezői, logisztikai regressziós analízist végeztünk SPSS 18.0 szoftver segítségével (SPSS, Chicago, IL).

Eredmények

Vizsgálatunkba 281 beteget vontunk be: 115 nő, átlagéletkor $67,1 \pm 10,9$ év; 166 férfi, átlagéletkor $63 \pm 10,7$ év. Az acetilszalicilsav-szedés átlagos időtartama $8,4 (\pm 3,6)$ hónap volt. Metodikánk alapján 51 beteg volt acetilszalicilsav-rezisztens (18,2%). A betegek részletes adatai az 1. táblázatban láthatók. Nem találtunk összefüggést a gyógyszerzés időtartama és a rezisztencia jelensége között. Acetilszalicilsav-rezisztens betegek esetében magasabb volt a nők aránya [23 (45,1%) vs. 92 (40%) ($p < 0,05$)], továbbá gyakoribb volt a dohányzás (38% vs. 25%), a hipertónia (92 vs. 78%), a hypercholesterinaemia (5,69 vs. 4,85 mmol/l), magasabban voltak az LDL- (3,71 vs. 2,85 mmol/l) és a trigliceridértékek (2,78 vs. 1,97 mmol/l), továbbá magasabbnak bizonyult a hsCRP-szint (17,89 vs. 7,09 mmol/l) ($p < 0,01$). A statinok használata (56% vs. 36%) gyakoribb volt a rezpondercsoportban ($p < 0,01$). Az agonisták által kiváltott thrombocytáaggregációs értékek szoros összefüggést mutattak a koleszterin-, LDL-, triglicerid- és hsCRP-értékekkel ($p < 0,05$) (2. táblázat, 1. ábra). Kedvezőtlen kimenetel 13 (három cerebrovascularis halálozás, három ischaemiás stroke, két instabil angina miatti hospitalizáció, négy percutan coronariaintervenció akut ischaemiás coronariaszindróma miatt, egy perifériás érelzáródás) (25,5%) acetilszalicilsav-nonreszponder és 32 (11 instabil angina miatti hospitalizáció, kilenc percutan coronariaintervenció akut ischaemiás coronariaszindróma miatt, kilenc ischaemiás stroke, három perifériás érelzáródás) (13,9%) acetilszalicilsav-reszponder beteg esetében lépett fel ($p < 0,01$).

MIT TUDTUNK EDDIG?

- Az aktuális irányelvek mind az acetilszalicilsav, mind az acetilszalicilsav plusz dipyridamol, mind a clopidogrel-monoterápiát javasolják az ischaemiás cerebrovascularis megbetegedések szekunder prevenciójában.
- Főképp cardiovascularis betegeket bevonó tanulmányok szoros összefüggést igazoltak a laboratóriumi és a klinikai acetilszalicilsav-rezisztencia között.

MI ÚJAT ADOTT EZ A VIZSGÁLAT?

- Az acetilszalicilsav-rezisztencia jelensége egyértelműen kedvezőtlenebb klinikai kimenetellel járt, de nem bizonyult a későbbi vascularis események független rizikófaktorának.
- Az acetilszalicilsav-rezisztencia jelensége gyakoribb volt nőknél, dohányzó betegek esetében, továbbá hipertónia, dyslipidaemia és magasabb CRP-értékek előfordulása esetén, míg a statinok szedése az acetilszalicilsav-reszponzió jelenségével mutatott összefüggést.
- Az acetilszalicilsav-rezisztencia jelensége komplex, egyértelműen korrelációt mutat az elégtelen antihipertenzív és antiatheroscleroticus kezeléssel.

Multivariációs analízis során azonban csupán a dohányzás (OR: 2,38, CI: 1,77–5,44), az emelkedett LDL- (OR: 3,01, CI: 2,34–5,67) és emelkedett hsCRP-értékek (OR: 2,44, CI: 1,55–7,02) ($p < 0,05$) voltak a kedvezőtlen vascularis kimenetel független rizikófaktora.

Megbeszélés

A jelenség nem egyértelmű definíciója és metodikai hiányosságok ellenére az acetilszalicilsav-rezisztencia a kedvezőtlen klinikai kimenetel független rizikófaktora bizonyult korábbi metaanalízisek eredményei alapján (4, 7). Az eddig közölt metaanalízisek javarészt cardiovascularis betegpopulációk eredményein alapultak (18–21). Az acetilszalicilsav-rezisztencia klinikai jelentősége cerebrovascularis betegek esetében kérdéses. Az első között publikált tanulmányokban Grottemeyer és munkatársai szoros összefüggést írtak le a laboratóriumi és klinikai rezisztencia jelensége között, de az azóta megjelent tanulmányok ellentmondásosak (8–13, 22).

Vizsgálatunk alapján az acetilszalicilsav-rezisztencia jelensége gyakoribb nőkben, dohányzó betegek esetében, továbbá hypertonia, dyslipidaemia és magasabb CRP-értékek előfordulása esetén, a statinok szedése pedig az acetilszalicilsav-rezisztencia jelenségevel mutat összefüggést. Ezen eredményeink megegyeznek az e témában korábban közölt publikációk következtetéseivel (4, 7, 23).

A compliance mérésére biokémiai vizsgálatok nem történtek, a betegek compliance-ét háziorvosok és mi ellenőriztük rákérdezés, esetleges telefonos megkeresés útján. Fenti eredményeinket ez esetlegesen befolyásolhatja. Továbbá meg kell jegyeznünk, hogy a rezisztencia definíciója és mérési módszere sem kellőképpen tisztázott, jelenleg egyértelmű klinikai ajánlás, randomizált, multicentrikus vizsgálat nem áll rendelkezésre. Metodikánkat már számos nemzetközi közlemény során felhasználtuk (15–17).

Az acetilszalicilsav-rezisztencia jelensége egyértelműen kedvezőtlenebb klinikai kimenetellel járt vizsgálatunkban, ám nem bizonyult a későbbi vascularis események független rizikófaktora. Ez az eredmény megegyezik Sztriba és munkatársai közelmúltban publikált vizsgálatával (13, 24–27).

Vizsgálatunk egyike azon elsőeknek, amelyek az acetilszalicilsav-rezisztencia komplex hátterét vizsgálják cerebrovascularis betegekben. A táblázatokban szereplő gyógyszeres kezelés és laboratóriumi értékek alapján a betegek gondozása az ajánlásokban szereplő módszerektől lényegesen eltér. Gyakorlatilag minden cerebrovascularis betegnek ACE-gátló tartalmú vagy alapú és nagy

dózisú statinterápiát kellene kapnia, vérnyomástól és koleszterinszinttől függetlenül (2). Laboratóriumi eredményeik alapján az ebbe a vizsgálatba bevont betegek nagy részénél nem valósult meg a kívánt célértékek, ami randomizált, multicentrikus tanulmányok eredményei alapján egyértelműen összefüggésben van a későbbi kedvezőtlen klinikai kimenetellel.

Szoros korrelációt igazoltunk a vérsírparaméterek, a hsCRP-szintek és az agonistára bekövetkezett thrombocytáaggregációs értékek között, alátámasztván az erélyes, agresszív szekunder prevenció kezelés jelentőségét a jelenség hátterében (28). Az acetilszalicilsav-rezisztencia jelensége komplex, egyértelműen korrelációt mutat az atherosclerosis progressziójával, a megfelelő erélyes kezelés elmaradásával (29). Nagy dózisú statinterápiával a rezisztencia áttörhető (26). Korábbi eredményeink alapján a statin- és az ACE-gátló kezelés szerepet játszhat az acetilszalicilsav-terápia hatékonyságának kialakulásában. Ennek pontos biokémiai mechanizmusa még nem tisztázott, de a fent említett gyógyszercsoportok additív, az acetilszalicilsav-kezelés hatékonyságát erősítő hatását más vizsgálatok is igazolták (16, 30). Mindazonáltal az acetilszalicilsav-rezisztencia és a betegek Framingham-score-ja, az atherosclerosis progressziója és a menedzselési problémák közötti összefüggést más vizsgálatok is igazolták, mint arra korábbi összefoglaló publikációkban már hivatkoztunk (4, 7). Az atherosclerosis progressziója, az elcsúszott vérsírányok, az emelkedett vércukorszint, a dohányzás stb., egyrészt közvetlen aktiváló hatást gyakorolnak a COX-1 enzimre kísérletes és klinikai adatok alapján, ami fokozott thrombocytáaktivitással jár együtt, másrészt hsCRP-emelkedéssel, lipidperoxidációval és következményes arachidonsav-szintézissel, a prosztaglandinok felszabadulásával együtt a nem COX-1-enzim-függő tromboxánszintézis is növekszik, ami szintén az előző folyamathoz vezet, ezáltal létrehozva az acetilszalicilsav-rezisztencia jelenségét (7).

Az evidenciák és a klinikai gyakorlat közötti szakadék nem újdonság (30). Nem csak hazánkat érinti ez a jelenség, számos nemzetközi, több országon, régióan átívelő tanulmány is leírja ezt a jelenséget, amely egyértelműen kedvezőtlenebb morbiditási és mortalitási mutatókkal jár (31, 32).

Az Európai Stroke Társaság ajánlása alapján egyértelműen az acetilszalicilsav plusz dypiridamol, illetve a clopidogrel-terápia jön szóba cerebrovascularis betegek hosszú távú kezelésében, míg az acetilszalicilsav-monoterápia lehetőleg nem javasolt (33). Cerebrovascularis betegeink acetilszalicilsav-terápián maradása is a szekunder prevenció kezelés problémák jelentőségét mutatja.

A statin- és az ACE-gátló kezelés szerepet játszhat az acetilszalicilsav-terápia hatékonyságának kialakulásában.

Összegzés

Az eddigi tanulmányok túlnyomó többségével és a közelmúltbeli metaanalízisek eredményeivel ellentétesen az acetilszalicilsav-rezisztencia tanulmányunk alapján (noha kedvezőtlenebb klinikai kimenetellel járt) nem volt a későbbi vascularis

események független rizikófaktora. Szoros összefüggést mutattunk az úgynevezett „klasszikus” rizikófaktorok és az acetilszalicilsav-rezisztencia jelensége között. Eredményeink alapján a rezisztencia jelensége nem önálló tényező, hanem szoros összefüggést mutat a betegek menedzselési problémáival, továbbá az atherosclerosis súlyosságával.

Irodalom

1. Antiplatelet Trialists' Collaboration. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy, I: prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. *BMJ* 1994;308:81-106.
2. Johnson ES, Lanes SF, Wentworth CE, Satterfield MH, Abebe BL, Dicker LW. A meta-regression analysis of the dose-response effect of acetilszalicilsav on stroke. *Arch Intern Med* 1999;159:1248-53.
3. Guidelines for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke or Transient Ischemic Attack: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2011;42:227-76.
4. Pusch G, Feher G, Koltai K, Tibold A, Gasztonyi B, Feher A, et al. Aspirin resistance: focus on clinical endpoints. *J Cardiovasc Pharmacol* 2008;52(6):475-84.
5. Shen H, Herzog W, Drolet M, Pakyz R, Newcomer S, Sack P, et al. Aspirin resistance in healthy drug-naive men versus women (from the Heredity and Phenotype Intervention Heart Study). *Am J Cardiol* 2009;104:606-12.
6. Mansour K, Taher AI, Musallam KM, Alam S. Aspirin resistance. *Adv Hematol* 2009;2009:937352.
7. Feher G, Feher A, Pusch G, Koltai K, Tibold A, Gasztonyi B, et al. Clinical importance of aspirin and clopidogrel resistance. *World J Cardiol* 2010;2(7):171-86.
8. Alberts MJ. Platelet function testing for aspirin resistance is reasonable to do: yes! *Stroke* 2010;41(10):2400-1.
9. Englyst NA, Horsfield G, Kwan J, Byrne CD. Aspirin resistance is more common in lacunar strokes than embolic strokes and is related to stroke severity. *J Cereb Blood Flow Metab* 2008;28(6):1196-203.
10. Boncoraglio GB, Bodini A, Brambilla C, Corsini E, Carriero MR, Parati EA. Aspirin resistance determined with PFA-100 does not predict new thrombotic events in patients with stable ischemic cerebrovascular disease. *Clin Neurol Neurosurg* 2009;111(3):270-3.
11. Ozben S, Ozben B, Tanrikulu AM, Ozer F, Ozben T. Aspirin resistance in patients with acute ischemic stroke. *J Neurol* (in press DOI 10.1007/s00415-011-6052-7).
12. Jeon SB, Song HS, Kim BJ, Kim HJ, Kang DW, Kim JS, et al. Biochemical aspirin resistance and recurrent lesions in patients with acute ischemic stroke. *Eur Neurol* 2010;64(1):51-7.
13. Sztrihai LK, Sas K, Seres E, Boda K, Lenti L, Csicsak G, et al. Optical platelet aggregometry does not appear useful as a means of assessing the risk of recurrent vascular events in aspirin-treated patients. *Acta Neurol Scand* 2008;117(4):250-4.
14. Born GV, Cross MJ. The aggregation of blood platelets. *J Physiol* 1963;168:178-95.
15. Feher G, Koltai K, Kesmarky G, Toth K. Hemorheological background of acetylsalicylic acid resistance. *Clin Hemorheol Microcirc* 2008;38(3):143-52.
16. Feher G, Koltai K, Papp E, Alkonyi B, Solyom A, Kenyeres P, et al. Aspirin resistance: possible roles of cardiovascular risk factors, previous disease history, concomitant medications and haemorheological variables. *Drugs Aging* 2006;23(7):559-67.
17. Papp E, Havasi V, Bene J, Komlosi K, Czopf L, Magyar E, et al. Glycoprotein IIIa gene (PIA) polymorphism and aspirin resistance: is there any correlation? *Ann Pharmacother* 2005;39(6):1013-8.
18. Crescente M, Di Castelnuovo A, Iacoviello L, de Gaetano G, Cerletti C. PFA-100 closure time to predict cardiovascular events in aspirin-treated cardiovascular patients: a meta-analysis of 19 studies comprising 3003 patients. *Thromb Haemost* 2008;99(6):1129-31.
19. 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(2):166-71.
20. Krasopoulos G, Brister SJ, Beattie WS, Buchanan MR. Aspirin "resistance" and risk of cardiovascular morbidity: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2008;336(7637):195-8.
21. Snoep JD, Hovens MM, Eikenboom JC, van der Bom JG, Huisman MV. Association of laboratory-defined aspirin resistance with a higher risk of recurrent cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med* 2007;167(15):1593-9.
22. Grotemeyer KH, Scharafinski HW, Husstedt IW. Two-year follow-up of aspirin-responder and aspirin non responder. A pilot-study including 180 post-stroke patients. *Thromb Res* 1993;71(5):397-403.
23. Gasparyan AV, Watson T, Lip GY. The role of aspirin in cardiovascular prevention: implications of aspirin resistance. *J Am Coll Cardiol* 2008;51(19):1829-43.
24. Karepov V, Tolpina G, Kuliczowski W, Serebruanov V. Plasma triglycerides as predictors of platelet responsiveness to aspirin in patients after first ischemic stroke. *Cerebrovasc Dis* 2008;26(3):272-6.
25. McCabe DJ, Harrison P, Mackie IJ, Sidhu PS, Lawrie AS, Purdy G, et al. Assessment of the antiplatelet effects of low to medium dose aspirin in the early and late phases after ischaemic stroke and TIA. *Platelets* 2005;16(5):269-80.
26. Tirnaksiz E, Pamukcu B, Oflaz H, Nisanci Y. Effect of high dose statin therapy on platelet function; statins reduce aspirin-resistant platelet aggregation in patients with coronary heart disease. *J Thromb Thrombolysis* 2009;27:24-8.
27. Feher G, Pusch G, Szapary L. Optical aggregometry and aspirin resistance. *Acta Neurol Scand* 2009;119(2):139.
28. Feher A, Pusch G, Koltai K, Tibold A, Gasztonyi B, Szapary L, Feher G. Statin therapy in the primary and the secondary prevention of ischaemic cerebrovascular diseases. *Int J Cardiol* 2011;148(2):131-8.
29. Faraday N, Becker DM, Yanek LR, Herrera-Galeano JE, Segal JB, Moy TF, et al. Relation between atherosclerosis risk factors and aspirin resistance in a primary prevention population. *Am J Cardiol* 2006;98(6):774-9.
30. Reavey-Cantwell JE, Fox WC, Reichwage BD, Fauthereau GL, Velat GJ, Whiting JH, et al. Factors associated with aspirin resistance in patients premedicated with aspirin and clopidogrel for endovascular neurosurgery. *Neurosurgery* 2009;64(5):890-5.
31. Sudano I, Hess L, Noll G, Arnet D. Persistent dyslipidemia in statin-treated patients. focus on comprehensive lipid management survey in Swiss patients. *Swiss Med Wkly*. 2011;141:w13200. doi: 10.4414/smw.2011.13200.
32. Wolf-Maier K, Cooper RS, Kramer H, Banegas JR, Giampaoli S, Joffres MR, et al. Hypertension treatment and control in five European countries, Canada, and the United States. *Hypertension* 2004;43(1):10-7.
33. European Stroke Organisation (ESO) Executive Committee; ESO Writing Committee. Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack 2008. *Cerebrovasc Dis* 2008;25(5):457-507.