

MH Központi Honvédkórház III. Belgyógyászat-Kardiológia  
BM Központi Kórház Neurológiai-Stroke Osztály<sup>1</sup>

## Az acetilszalicilsav hatékony dózisának meghatározása kardiovaszkuláris és ischaemiás stroke betegekben a szekunder prevenció során (Új terápiás stratégia)

Dr. Bernát Sándor Iván,  
Dr. Pongrácz Endre<sup>1</sup>,  
Dr. Kormányos Emilia,  
Dr. Gonda Ferenc ny. o.zeds.

*Kulcsszavak: myocardialis, infarctus, szekunder prevenció, ASA, thrombocytá aggregáció gátlás*

**Az „Antiplatelet Trialists, Collaboration” 142 vizsgálat és több, mint 73,000 betegben szerzett eredményeinek metaanalízise során megállapította, hogy a thrombocytá aggregáció (TA) gyógyszeres gátlása hatékonyan (25–39 %-kal) csökkenti az újabb kardiovaszkuláris és ischaemiás stroke események számát, illetve az ilyen betegségek okozta halálozást [1]. Ezek klinikai végpontú vizsgálatok voltak, tehát nem végeztek laboratóriumi thrombocytá aggregációs tesztet a gyógyszer hatékonyságának ellenőrzésére.**

A 90-es évek elején azonban felvetődött a kérdés, hogy minden beteget megfelelően kezelünk-e acetilszalicilsavval (ASA). Az ASA dózis optimális beállításával tovább lehet-e növelni a gyógyszer hatékonyságát a szekunder megelőzésben? A kutatások során két fogalom került az érdeklődés előterébe. Az egyik az ASA non-responsio, a másik az ASA rezisztencia [7, 8]. ASA non-responder az a beteg, akiben nagy (több, mint 600 mg/nap) aszpirin dózis adása ellenére sem lehet laboratóriumi vizsgálattal teljes TA gátlást elérni. ASA rezisztencia a hosszú távú ASA kezelés során jön létre. Változatlan

ASA dózis ellenére fél évvel a terápia elkezdését követően nem lehet optimális TA gátlást elérni a laboratóriumi vizsgálattal. Az adag megemelésével azonban az esetek egy részében ismét kiváltható megfelelő TA-gátlás.

A régebbi vizsgálatok megállapították, hogy 26 mg ASA 50%-os tromboxán A<sub>2</sub> gátlást okoz, 30-70 mg hét napon át adagolva teljes tromboxán A<sub>2</sub> gátlást eredményez, ugyanakkor nem gátolja az endothel prosztaciklint. Egy régebben megfogalmazott ajánlás az ASA optimális adagját 0,5–1,0 mg/ttskg-ban határozta meg. Az

ilyen kis dózisú kezelés elégtelen lehet, mert a betegekben endothel diszfunkcióval, csökkent prosztaciklin szintézissel, fokozott tromboxán termeléssel, a vérlemezkék genetikailag meghatározott hiperreaktivitásával és rosszabb felszívódási viszonyokkal kell számolni.

Az ischaemiás eredetű cerebro- és cardiovascularis betegségek szekunder prevenciójában a Magyar Kardiológusok Társasága, valamint a Magyar Stroke Társaság által javasolt napi ASA dózis: 100 mg.

Munkánk megtervezésekor az első kérdés az volt, hogy ez a dózis elégséges-e arra, hogy a betegekben laboratóriumi vizsgálattal igazolható, megfelelő terápiás választ hozzunk létre?

A második kérdés az volt, hogy az ASA dózis növelésével javítható-e a laboratóriumi mérhető hatásosság? Növelhető-e az optimális TA gátlásban részesülő betegek aránya?

### Anyag és módszer

A thrombocytá aggregáció mértékét a CARAT TX 4, négycsatornás, számítógéppel vezérelt aggregométer segítségével határoztuk meg. A vizsgálathoz 10 ml 3,3 % Na-citrátos, 1:9 hígítású vénás vért használtunk. A vizsgálatot a vérvételt követően maximum két órán belül végeztük el.

Centrifugálásos minta előkészítést végeztünk. A thrombocytá dús plazmát (platelet rich plasma, PRP) 150 g fordulaton 10 percig tartó centrifugálással, a thrombocytá szegény plazmát (platelet poor plasma, PPP) pedig 2000 g-n, 10 percig tartó cen-

trifugálással nyertük. A PRP thrombocytá száma 250–350 G/l közöttire lett beállítva, a PPP vérlemezke számának pedig 10 G/l alatt kellett lennie. Az értékeket ABBOTT Cell Dyn 3200 típusú hematológiai autómátával ellenőriztük.

Reagensként a THERACONT TA-3 (CARAT Diagnosztika Kft.) induktor kitjét alkalmaztuk, amely 5 mM és 10 mM ADP, 2 mg/ml kollagén és 10 mM adrenalin koncentrációjú aggregáló oldatokat tartalmaz.

A vizsgált rendszer összetétele: 0,45 ml PRP + 0,05 ml aggregáló oldat. A thrombocytá szegény plazma a vizsgálat előtti kalibráláshoz szükséges. A mérések 37 °C-os hőmérsékleten történtek.

A mérések elve a *Born* [4] által leírt metodika volt, amely optikai aggregometria infravörös detektációval. Száz százaléknak a PPP optikai sűrűségét, 0 %-nak a PRP optikai sűrűségét vettük. A kirajzolódó aggregációs görbe a thrombocytá dús plazma fényáteresztő képességének változását mutatja az alkalmazott fix induktor hatására bekövetkező thrombocytá aggregáció gátlás függvényében. Minél nagyobb az aggregáció mértéke, annál nagyobb az átteresztett fény mennyisége. A méréseket 8 percen át végeztük. Az eredményt relatív százalékban fejeztük ki. A készülékbe épített számítógépes program a gyógyszer hatására csökkent aggregációs értéket összehasonlítja a kezeltlen thrombocytákon mért referencia értékekkel.

Az egészséges egyénekből vett, nem kezelt thrombocytá referencia értéke

kollagén aggregáló ágens használata esetén 64–92 %, adrenalin indukálta TA esetén pedig 60–88 %.

Hatásos thrombocytá aggregáció gátlást állapítottunk meg, ha a mért TA érték – mindkét aggregáló ágens használata esetén – 30 % alatt volt. Mérsékelt volt a gátlás, ha a mért érték 31 és 50 % közé esett. Hatástalannak értékeltük a gátlást, ha a thrombocytá aggregáció mértéke több, mint 50 % volt.

### Vizsgált betegcsoportok

A két kórházban összesen 458 beteg vérmintáit vizsgáltuk, illetve a betegeket kezeltük. Kardiovaszkuláris betegség (myocardialis infarctus, instabil angina pectoris, angina pectoris) miatt 219 beteg részesült preventív kezelésben. Ischaemiás stroke betegség és tranziens ischaemiás attack (TIA) miatt 239 személyt kezeltünk.

A betegek átlagéletkora 58,9 (42–79) év volt. A vizsgáltak közül 203 volt a nő és 255 a férfi. A thrombocytá aggregáció vizsgálatát két héttel a terápia megkezdését követően végeztük el. Amennyiben az adott dózis mel-

lett nem tudtunk optimális terápiás hatást elérni, megemeltük az ASA adagját 100 mg/nap értékről először 200 mg/nap mennyiségre. A dózisemelést követően két héttel végeztük el az újabb TA vizsgálatot. Amennyiben napi 200 mg ASA dózis adása mellett sem lehetett hatásos gátlást létrehozni az ASA adagját napi 325 mg-ra emeltük. Az újabb TA vizsgálatot a dózis módosítását követően 2 héttel végeztük el.

A betegek minden nap délben vették be az előírt adagú gyógyszert. A vérvétel délelőtt 9 és 10 óra között történt, a TA vizsgálat pedig 10 és 11 óra között végeztük.

### Eredmények

Minden beteg (458 fő) először napi 100 mg ASA-t kapott. Hatásos (TA 0–30 % között) volt a terápiás hatás 274 beteg (59,8 %) esetében. Mérsékelt fokú TA gátlást (TA 31–50 % között) mértünk 98 betegben (21,4 %) és hatástalan volt a kezelés (TA több, mint 50 %) 86 beteg esetében (18,8 %). Ezeket az eredményeket kaptuk, ha a TA induktora kollagén volt.

| Kollagén induktor használata esetén     |  |  |
|---|--|--|
| TA: 0 - 30 % között<br>(hatásos gátlás) | TA: 31-50 % között<br>(mérsékelt gátlás) | TA: 51 % felett<br>(hatástalan gátlás) |
| 274 beteg<br>59,8 %                     | 98 beteg<br>21,4 %                       | 86 beteg<br>18,8 %                     |
| Adrenalin induktor használata esetén    |  |  |
| 252 beteg<br>55 %                       | 102 beteg<br>22,3 %                      | 104 beteg<br>22,7 %                    |

**I. táblázat:** A thrombocytá aggregáció gátlása napi 100 mg ASA adása mellett.  
A vizsgált betegek száma: 458 fő.

Adrenalin induktor használatakor az eredmények hasonlóak voltak. Hatásos terápiás hatást értünk el 252 betegben (55,0 %), mérsékelten 102 betegben (22,3 %) és hatástalan volt a kezelés 104 betegben (22,7 %).

A fenti eredmények alapján megállapíthattuk, hogy napi 100 mg ASA adása esetén a betegek kb. 20 %-ában a thrombocyta aggregáció gátló gyógyszeres kezelés a laboratóriumi vizsgálattal hatástalan volt.

Ezt követően kiválogattuk azt a 84 beteget, akikben a 100 mg napi ASA szedése mellett – mindkét (kollagén és adrenalin) induktorról vizsgálva – nem lehetett hatásos gátlást elérni.

Az elégtelen terápiás hatást igazoló vizsgálatot követően az ASA napi dózisát 200 mg-ra emeltük. Két hét-

tel a kezelés módosítását követően újabb TA vizsgálatot végeztünk.

Azt találtuk, hogy kollagén induktort használva a betegek 53,6 %-a került a hatásosan gátolt csoportba, 32,1 %-a mérsékelten gátolt és 14,3 %-a hatástalan kezelésben részesülő csoportjába. Ugyanezen arányok adrenalin induktort használva 45,2 %, 36,9 %, 17,8 % voltak (II. táblázat).

Összesen 21 beteg volt, aki 200 mg ASA dózis szedése ellenére sem részesült hatásos kezelésben. Az ő napi ASA dózisukat 325 mg-ra emeltük. Két héttel a terápia módosítását követően elvégzett TA vizsgálat alapján (kollagén induktort használva) a betegek 71,4 %-a került a hatásos, 19,0 %-a a mérsékelten hatásos és 9,5 %-a a hatástalan aggregációt mutatók cso-

| Kollagén induktor használata esetén  |                                |                                   |  |
|--------------------------------------|--------------------------------|-----------------------------------|--|
|                                      | TA: 0-30 %<br>(hatásos gátlás) | TA: 31-50 %<br>(mérsékelt gátlás) | TA: 51 % felett<br>(hatástalan gátlás) |
| 100 mg ASA<br>N= 84 fő               | 11,9 %                         | 46,4 %                            | 41,7 %                                 |
| 200 mg ASA<br>N= 84 fő               | 53,6 %                         | 32,1 %                            | 14,3 %                                 |
| 325 mg ASA<br>N=21 fő                | 71,4 %                         | 19,0 %                            | 9,5 %                                  |
| Adrenalin induktor használata esetén |                                |                                   |  |
| 100 mg ASA<br>N=84 fő                | 30,9 %                         | 32,1 %                            | 36,9 %                                 |
| 200 mg ASA<br>N=84 fő                | 45,2 %                         | 36,9 %                            | 17,8 %                                 |
| 325 mg ASA<br>N=21 fő                | 61,9 %                         | 33,3 %                            | 4,8 %                                  |

**II. táblázat:** Az ASA dózis emelésének hatása a thrombocyta aggregáció gátlásra 100 és 325 mg dózistartományban

portjába. Adrenalin inductort használva az arányok a következők voltak: 61,9 %, 33,3 %, 4,8 %.

Eredményeink alapján megállapíthattuk, hogy az ASA dózisának emelésével a 100 milligrammallyal sikertelenül kezelt 84 fős betegcsoportban a hatásos kezelésben részesülők aránya 12–31 %-ról 62–71 % fölé nőtt. A hatástalan kezelésben részesülők arányát közel 40 %-ról 10 % alá sikerült csökkenteni.

### Megbeszélés

Vizsgálatainkkal igazoltuk, hogy a Magyarországon ajánlott és leggyakrabban adott 100 mg napi ASA dózis mellett a betegek kb. 60 százaléka kap hatékony kezelést. Húsz százalékukban csak mérsékelt TA gátlás fejlődik ki, további 20 százalékuk pedig hatástalan kezelésben részesül.

Ezek a tények szükségessé teszik, hogy általánossá tegyük:

1. A terápia hatásosságának laboratóriumi ellenőrzését.
2. A nem hatásos kezelésben részesülők esetében a dózis, vagy a gyógyszer módosítását.
3. Minden egyes beteg esetében a megfelelő legkisebb még hatékony dózis megállapítását (custom tailored therapy).

Megállapítottuk, hogy emelve a napi dózist – 100 és 325 mg között – a hatékonyság jelentősen növelhető. Elsőként igazoltuk, hogy kismennyiségű ASA adása esetén szoros összefüggés van a terápiás dózis és az *in vitro* mérhető thrombocytá aggregáció gátlás hatásossága között.

Az irodalomban nincs egységes vélemény az ASA napi dózisának és hatékonyságának összefüggésére. A Dutch TIA Study Group [10] nem talált szignifikáns különbséget a 30 és a 283 mg napi ASA dózis adása mellett a TIA és minor stroke kivédésében. A Swedish Cooperativ Study [2] azt állapította meg, hogy a nagy ASA dózis kevésbé hatékony a stroke megelőzésében, mint a kisebb. Az egyik közlemény pedig egyenesen úgy fogalmaz, hogy a magasabb ASA dózis prothromboticus viszonyokat hoz létre [6].

Több vizsgálócsoport az előzőekkel szemben azt állítja, hogy a nagyobb ASA dózis nagyobb arányban ér el teljes TA gátlást és egyéb antithrombotikus hatásokat [3, 5, 11].

Thogi és mtsai. [11] cikkükben azt állapítják meg, hogy már 40 mg ASA adása csökkent thromboxane B2 generációt okoz. Az ASA dózisának emelése további szignifikáns TXB2 csökkenést idéz elő [11]. 40 mg/nap ASA dózis esetén a TXB2 csökkenés 42 %, 320 mg/nap ASA dózis esetén 78 %, míg 1280 mg/nap esetén 91 %.

Helgason és mtsai [8] kimutatták, hogy különböző személyekben más és más ASA dózis szükséges a teljes/optimális thrombocytá aggregáció gátlás eléréséhez. Hasonló tapasztalatokról számolnak be Hormes és mtsai [9]. Dyken és munkacsoportja azt mutatta ki, hogy a nagyobb ASA dózis nagyobb arányban csökkenti a visszatevő ischaemiás stroke rizikóját [5].

Mindezen vizsgálatokat, megfigyeléseket összevetve saját eredményeinkkel úgy gondoljuk a kis (100–325 mg/nap) ASA dózistartományban

egyenes arányosság van a gyógyszer hatékonysága és a napi ASA mennyiség között. Nem vitás azonban, hogy további vizsgálatok szükségesek az *ex vivo* thrombocytá funkció vizsgálat alapján igazolt hatékonyság és a klinikai végpontú hatékonyság összefüggésének bizonyítására.

Azt javasoljuk, hogy a kardiovaszkuláris és az ischaemiás cerebrovascularis betegségek szekunder prevenciójában minél kisebb napi ASA dózist alkalmazzunk. A kezdő adag ne legyen több, mint 100 mg/nap. Két héttel a kezelés megkezdése után végezzünk TA vizsgálatot. Amennyiben hatástalannak bizonyul a terápia, fokozatosan emeljük a napi ASA dózist egészen 300 mg-ig. Természetesen gondosan figyelni kell az esetlegesen kialakuló mellékhatásokat is. Amennyiben 300 mg/nap ASA mennyiség adása mellett sem sikerül hatásos/optimális TA gátlást elérnünk váltunk át más thrombocytá aggregáció gátlást okozó készítmény adására, ticlopidinre, vagy clopidogrelre.

A világon leggyakrabban alkalmazott ASA dózis (325 mg/nap) mellett hatásos thrombocytá aggregáció gátlást a betegek csak 59–75 %-ban [7] lehetett elérni. A Magyarországi ajánláshoz képest ez már közepesen nagy ASA dózissal számíthat, hiszen hazánkban az ajánlott napi dózis 100 mg.

Eredményeink arra utalnak, hogy a kis adagban alkalmazott ASA (100–325 mg között) kezelési tartományon belül is vannak fokozatok a hatásosságot illetően, ezért javasolható a laboratóriumi kontroll alapján történő terápiás séma módosítása az egyéni reagálóképesség és a jelent-

kező esetleges mellékhatások függvényében.

### Összefoglalás

*Háttér:* Az aszpirin hatékonyan csökkenti a kardiovaszkuláris és cerebrovaszkuláris ischaemiás események számát. Az a kérdés, hogy az aszpirin hatékonyság fokozható-e az optimális, egyénre szabott dózis beállításával.

*Módszer:* *Ex vivo* thrombocytá aggregációs módszerrel mértük az aszpirin hatékonyságát két héttel a terápia megkezdését követően. A 100 mg napi dózissal nem reagálók esetében 200, illetve 325 mg-ra emeltük a dózist.

*Eredmények:* A hatékonyan kezelt betegek aránya a dózis emelésével 55–60 %-ról 60–70 %-ra nőtt, az inefektíven kezelt betegek aránya pedig 40 %-ról 5–10 %-ra csökkent.

*Konklúzió:* Eredményeink azt igazolják, hogy az alacsony aszpirin dózis tartományban egyénileg kell meghatározni a hatásos napi dózist. A thrombocytá aggregációs vizsgálat alkalmas az aszpirin hatékonyságának megítélésére. A dózis emelésével a terápiás hatékonyság növelhető.

### IRODALOM

- [1] Antiplatelet Trialists Collaboration. Collaborative overview of randomized 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] A Swedeish Cooperative Study: High-dose acetylsalicylic acid after cerebral infarction. *Stroke*, 1987, 18: 325–334.
- [3] *Beving, H., Eksborg, S., Nodlander, R.*: Effects of cyclooxygenase of low and high dose aspirin. *Thromb. Res.*, 1990, 59: 227–235.

- [4] *Born, G.V.R.*: Aggregation of blood platelets by adenosine diphosphate and reversal. *Nature*, 1962, 194: 927.
- [5] *Dyken, M.L., Barnett, H.J.M., Easton, J.D.*: Low dose aspirin and stroke "It aint necessarily so". *Stroke*, 1992, 23: 1395–1400.
- [6] *Hasager Boss, A., Boysen, G., Steen Olsen, J.*: Effects of incremental doses of aspirin on bleeding time, platelet aggregation and thromboxane production in patients with cerebrovascular disease. *Eur. J. Clin. Invest*, 1985, 15: 412–414.
- [7] *Helgason, C.M., Bolin, K.M., Hoff, J.A., et al.*: Development of Aspirin Resistance in Persons with Previous Ischemic Stroke. *Stroke*, 1994, 25: 2331–2336
- [8] *Helgason, C.M., Tortorice, K.L., Winkler, S.R. et al.*: Aspirin Response and Failure in Cerebral Infarction. *Stroke*, 1993, 24: 345–350.
- [9] *Hormes, J.T., Austin, J.H., Smith, G.*: Toeared an optimal „antiplatelet” dose of aspirin: preliminary observations. *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.*, 1991, 1: 27–35.
- [10] The Dutch TIA Study Group: A comparison of two doses of aspirin (30 mg versus 283 mg a day) in patients after a transient ischemic attack or minor ischemic stroke. *New Engl. Med. J.* 1991, 325: 1261–1266.
- [11] *Thogi, H., Konno, S., Tamura, K. et al.*: Effects of low to high doses of aspirin on platelet aggregability and metabolites of thromboxane A2 and prostacycline. *Stroke*, 1992, 23: 1400–1404.

**S. I. Bernát M.D.,  
E. Pongrácz M.D.,  
Emília Kormányos M.D.,  
Col. (ret.) F. Gonda M.D.**

**Effective dose of acetylsalicylic acid in patients with cardiovascular and ischemic stroke during secunder prevention**

**BACKGROUND:** Acetylsalicylic acid (ASA) is used as a pharmacological means to efficiently decrease the number of reoccurrence of cardiovascular events and ischemic stroke. We asked whether the effectiveness of ASA treatment could be augmented by determining the optimal dose on an individual basis.

**METHODS:** To control the appropriate therapeutic reaction in the individual patients we performed *ex vivo* optical thrombocyte aggregation tests two weeks after the onset of therapy. Non-responding patients received a treatment with an increased dose of ASA for two weeks. The doses of 100, 200, and 325 mg/day of ASA were applied as a secondary preventive treatment.

**RESULTS:** The ratio of efficiently treated patients increased from 55–60 % to 60–70 % and the ratio of patients with ineffective treatment decreased from about 40 % to 5–10 %.

**CONCLUSIONS:** Our results show that the efficacy of treatment with low dosis of ASA is highly variable. We suggest that platelet aggregation tests can be used to determine the antiplatelet effect of ASA (in low dose range). A possible implication of our results is that by achieving appropriate antiplatelet effect overall benefit of ASA therapy may be accomplished in all patients.

*Dr. Bernát Sándor Iván  
1553 Budapest, Pf. 1.*