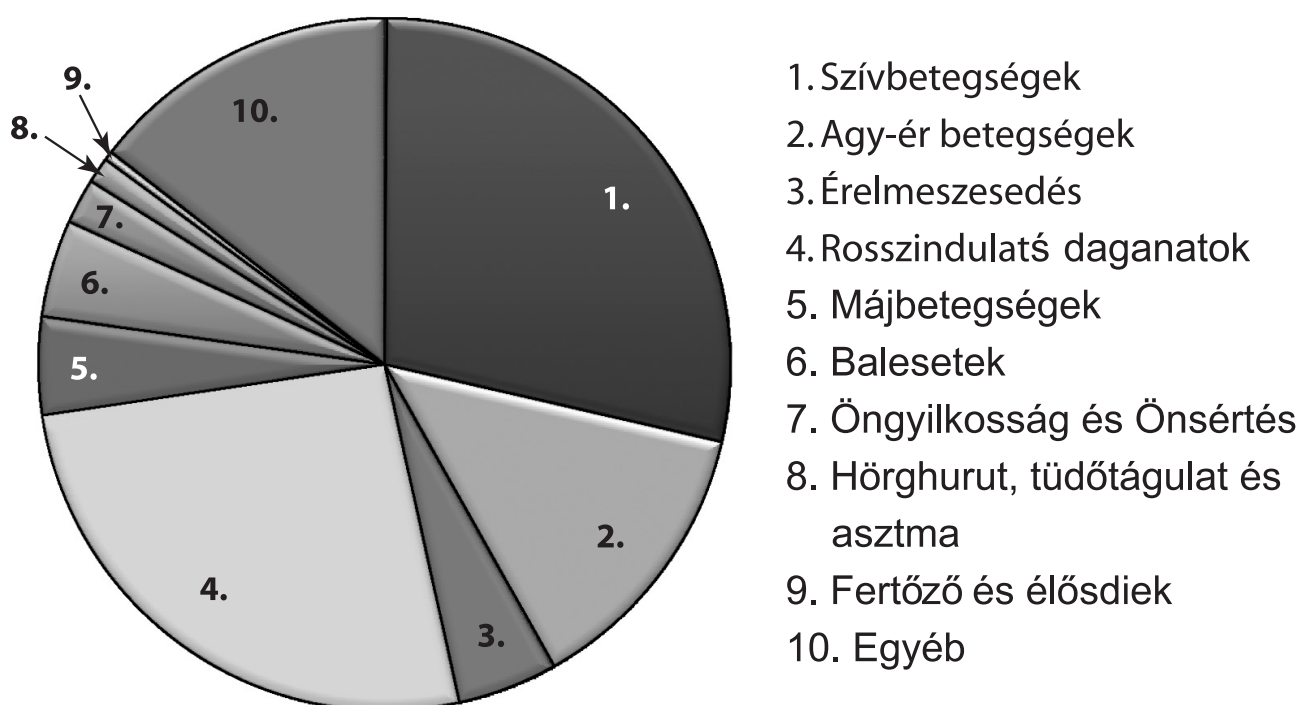


Dr. Kiss Nóra, Dr. Kiss Róbert Gábor

Állami Egészségügyi Központ, MTA-SE Gyulladásbiológiai és Immungenomikai Kutatócsoport
Budapest

Vérlemezke gátlás aspirinnel. Cardiovascularis indikáció, gastroenterologiai szövődmény

Ma a vezető halálokok a szív-érrendszeri kórképek, ezen betegségekben elhunytak száma majdnem kétszerese a rosszindulatú daganatos betegségek miatt elhunytakénak. Az érlesztesedést obesitással, dohányzással, magas vérnyomással, egészségtelen életmóddal és zsírban gazdag táplálkozással összefüggő krónikus, nem fertőző járványnak tartják, melyet egyre növekvő számban diagnosztizálnak ma már Magyarországon is.



1. ábra. 2004-es magyarországi mortalitási adatok

Nem csak egyre több a beteg, hanem egyre fiatalabbakat érint a betegség, főleg a férfiak között, akik korábban is halnak meg szív-érrendszeri betegségekben. 2004-ben az 132492 haláleset közül 37444 történt szívbetegség miatt, 6103-an haltak meg érlesztesedés és 17467-en agyérbetegségek miatt. Ezen okok összesen az összhálozás 47,1%-át adják (1). (1. ábra) A vérárvadás atherosclerosisban sokszor felborult szabályozása nagy veszélyt jelent; az eleve is beteg, atherosclerotikus erek nagyobb eséllyel záródhatnak el, így ez a koronáriaelzáródást, a tromboemboliás események rizikóját a hirtelen szívhalál kockázatát növeli. Ezért fontos a magas kardiovaszkuláris rizikójú betegeket antithrombotikus terápiában részesíteni. Mivel a vérlemezkek atherosclerotikus plakkon történő aktiválódása a fő probléma, ezért krónikus terápiára érdemes thrombocyta-aggregáció gátlókat alkalmazni. Ma a klinikusok széles gyógyszer-repertoárból választhatnak krónikus kezelés céljából: acetilszalicilsav, foszfodiészterázgátlók (dypiridamole) és thienopyridinek (clopidogrel, prasugrel). Az acetilszalicilsav hatékonyan gátolja a vérlemezkek aktiválódását, így alapszere a magas rizikójú betegek antithrombotikus terápiájának. Az aszpirin primer és szekunder prevencióban egyaránt hatékonyan alkalmazható. Akiknek a kardiovaszkuláris rizikójuk nagyobb, mint 15%/10 év (kardiovaszkuláris rizikófaktorok: hypertonia, hyperlipidaemia, diabetes mellitus, dohányzás, férfi nem, obesitas, életkor), de még nem

volt kardiovaszkuláris történésük, primer prevencióban részesülhetnek acetilszalícilsavval. Azon betegek szekunder prevenciója pedig esszenciális, akik infarktuson, stroke-on estek át, vagy perifériás érbetegségük ismert, hogy a recidívát elkerüljük.

Antithrombocytá- terápia

A thrombocyták gátlása acut coronaria syndromában, akut cerebrovascularis kórképek, perifériás érbetegségek ellátásához, valamint ezek krónikus utókezeléséhez szükséges. A thrombocytá-aggregáció gátlók alkalmazásával az adverz atherothrombo-emboliás események rizikója csökken.

Fő antithrombocytá szerek a cAMP-foszfodiészteráz gátlók, a GPIIb/IIIa blokkolók, a thienopyridinek és az aszpirin.

cAMP-foszfodiészteráz gátlók (dipyridamol, cilostazol): A cAMP-szint növelésével az aggregációt csökkentik, az adenosin lebomlásának gátlásával vasodilatator hatásúak. Szekunder prevencióban nem bizonyított, hogy a kardiológiai betegekre jobb hatást gyakorolt volna, mint az aszpirin, de stroke prevencióban aspirinnel történő kombinációban ma is elterjedten alkalmazzák.

GPIIb/IIIa blokkolók (abciximab, tirofiban, eptifibatid): A GPIIb/IIIa fibrinogén-receptorok gátlásával megakadályozzák a thrombocyták közötti keresztkötések kialakulását, így stabil koagulum sem jöhet létre. Főleg PTCA (percutan transluminalis angioplastica) alatt adják a stent thrombosis megakadályozására.

Thienopyridinek (ticlopidin, clopidogrel, prasugrel): A P2Y₁₂ ADP receptorok antagonistái, melyek a thrombocyták sejtfelszíni receptorai és a vérlemezke-aktivációban, az amplifikációban van kiemelt szerepük. Jelen kutatás tárgya, hogy aszpirinnel együtt, vagy monoterápiában adva hogyan előzi meg a kardiovaszkuláris eseményeket. Főleg akut eseményekben, stentbeültetés után és AMI-ban adják. Ha az aszpirin valamiért nem adható, ez a következőnek választandó szer. Stroke-ban, TIA-ban és perifériás érbetegségben is bizonyított az eredményessége (2).

AZ ASZPIRIN

A COX izoenzimek

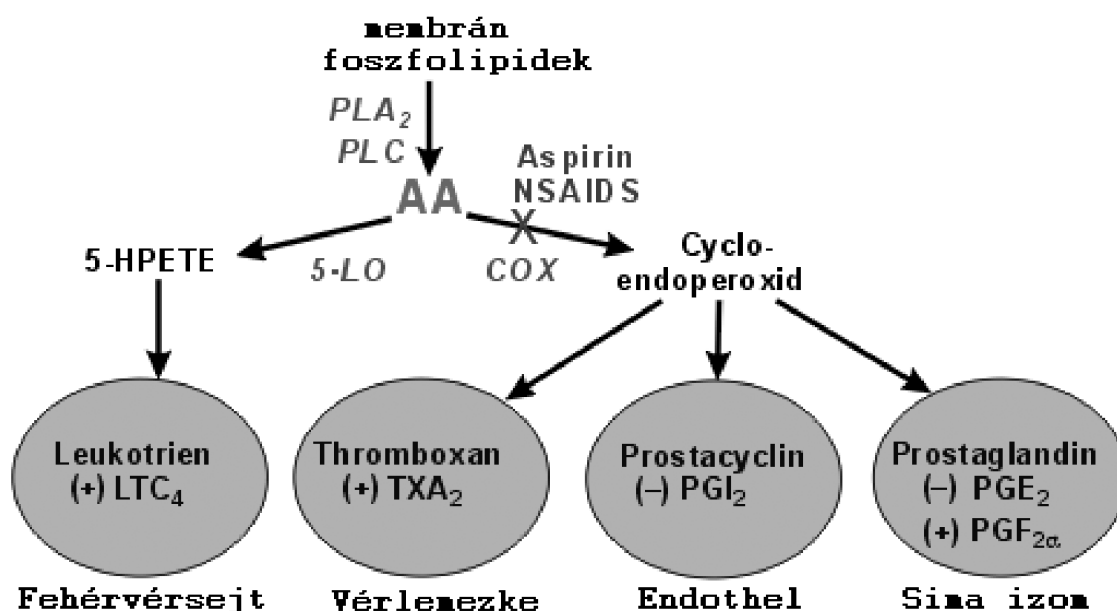
1976-ban izolálták a COX enzimet, ami nagy számban található meg a sejtek endoplazmatikus retikulumában. Az enzim az arachidonsav átalakulását segíti elő, egy 15-hidroperoxi csoportot köt rá az arachidonsavra, így prostaglandinG₂ (PGG₂) alakul ki. Aztán peroxidázok alakítják át ezt a csoportot hidroxí csoporttá, így jön létre a PGH₂ (7. ábra).

1991-ben Dan Simmons felfedezte, hogy létezik egy másik COX gén is, mely mitogén faktorokra, növekedési faktorokra, tumor promoterekre és lipopoliszacharidokra indukálódik és a glükokortikoszteroid gátolja az átírást. Ez a gén expresszálja a COX-2 izoenzimet, ami fertőzésekben, gyulladásokban gyorsan indukálódik és főleg a PGE₂ szintézisét segíti elő. A COX-1 enzim ezzel ellentétben konstitutív módon termelődik a vesében, a vérlemezkékben és a gasztrointesztinális apparatusban. A COX-3 a COX-1-től csak egy intronban tér el. A gyulladásban és a láz kialakulásában játszik fontos szerepet, így lett a COX-2 enzimmel együtt a gyulladás- és lázcsillapító NSAID-ok fontos támadáspontja. Ezen NSAID-ok pl. a paracetamol, illetve a dipyron.

A COX enzimek prosztoglandinokat termelnek: PGH₂, PGE₂, TXA₂, PGD₂, PGJ₂, PGF_{2α}. A foszfolipáz A₂ (PLA₂) hatására a sejt lipidmembránjából arachidonsav szakad le, amit a COX enzim alakít tovább thromboxánná, prosztoglandinná. Ezen vegyületek membránreceptoron, illetve nukleotid PPAR-γ receptorokhoz kapcsolódva a kardiovaszkuláris, a gasztrointesztinális és a reprodukció traktusra fejtik ki hatásukat, ezen kívül a láz, a fájdalom és a gyulladás kialakulásában is szerepük van. Az endothelben inkább a PGI₂ termelődik. Ez a vegyület trombocytá-aggregáció gátló, vasodilatator, a koleszterin uptake-et csökkenti, az érsimaizom-remodellinget gátolja.

Tehát antiatherosclerotikus és antiatherotrombotikus vegyület. Ezzel szemben a thromboxan₂ (TXA₂) a PGI₂ ellentétje. A vérlemezke egyik fontos metabolitja, melyet a vérlemezkében található COX-1 enzim hoz létre a vérlemezke aktivációja során. A TXA₂ membránreceptoron (Gq) hatva fejt ki trombocytá-aggregációt elősegítő hatását, a sejtben kialakuló Ca²⁺-jel kialakulá-

sán keresztül. Ezen kívül vasoconstrictor, a koleszterin uptake-et és az érsimaizom-remodellinget elősegíti.



Rövidítés: AA, arachidonic acid; PLA₂, phospholipase A₂; PLC, phospholipase C; COX, cyclooxygenase; NSAIDs, non-steroidal anti-inflammatory drugs.

2. ábra. Arachidonsav metabolizmusa

A vérlemezkének nincs magja, így a benne előforduló enzimek megakaryocita szinten termelődnek és a vérlemezke új enzim képzésére képtelen. Az aszpirin a vérlemezke COX-1 enzimét irreverzibilisen gátolja, ezután működő COX-1-et tartalmazó vérlemezke csak trombocita-újdonképződéssel jöhet létre. Elmondható, hogy a megakaryocytában a COX-1 a domináns, COX-2 csak elvétve fordul elő. De interleukin-1 β , vagy TNF- α hatására a megakaryocytában a COX-2 szintje megemelkedik, így több COX-2 tartalmú vérlemezke képződhet. Ez történik például coronaris bypass vagy a carotis műtétje során. Ma inkább úgy gondolják, hogy a COX-2 a gyakoribb az endothelsejteken (3, 4).

Az aszpirin hatásmechanizmusa és indikációi

Az aszpirin a **COX-1** enzimet a az 530-as szerinjének hidroxi csoportján alakítja át. Ez az acetilálás irreverzibilisen gátolja az enzim működését. Az acetilálás során a Ser 530-ra egy terjedelmes acetilgyök kötődik, ami így megakadályozza az arachidonsav bekötődését. Alacsony koncentrációban szelektíven és gyorsan gátolja a COX enzimet, azonban magasabb koncentrációban a szelektivitás nem érvényesül, más fehérjéket és nukleinsavakat is acetilál.

A **COX-2** enzim 60%-os homológiát mutat a COX-1 enzimmel. Az aszpirin Ser 516-hoz kötődik a COX-2 esetében. Az aszpirin a COX-1-et 170-szer hatékonyabban gátolja, mint a COX-2-t.

A **COX-3** enzimet szintén gátolják a non-steroid gyulladásgátlók (Non-Steroid Anti-Inflammatory Drugs = NSAID), a paracetamol. A COX-2 és a COX-3 szelektív gátlása a fájdalom és a láz csökkenéséhez vezet.

Az aszpirin vérlemezke-aggregáció gátló hatása

A trombocita sérült érfalhoz tapadása során (adhézió) a trombocita aktiválódik és a PLA₂ enzim aktívabbá válik. A COX-1 enzim hatására TXA₂ szintetizálódik a vérlemezkében. A TXA₂ aztán szekretálódik és egy másik trombocita Gq-fehérjéhez kapcsolt membránreceptorához kötődik. Ezáltal bonyolult szignáltranszdukciós utak indulnak meg és végeredményben Ca²⁺-jel indukálódik a vérlemezkében, ami aztán olyan trombocita-aktivációs folyamatokat indít be, ami lehetőséget ad arra,

hogy stabil aggregátum jöjjön létre (GPIIb/IIIa aktiváció, fibrinogén keresztkötések). Tehát a TXA₂ igen fontos agonista szerepet tölt be a thrombocyták aktivációjában és amplifikációjában. Szintézisének gátlása csökkenti a thrombocyta-reaktivitást.

Az Antithrombotic Trialists' Collaboration (ATT) áttekintő képet adott az aszpirin és az antithrombocyta terápia hatékonyságáról. 287 randomizált vizsgálat alapján, 200 000 beteg antithrombocyta terápiájának hatékonyságát vizsgálta ez a metaanalízis. Arra az eredményre jutottak, hogy aki antithrombocyta kezelést kapott, azoknál 34%-kal csökkent az akut non-fatalis myocardialis infarktusának rizikója, 25%-kal a stroke és 15%-kal az érbetegség miatt bekövetkezett halál rizikója (5). Az aszpirin pedig 22%-kal csökkenti a súlyos ischaemiás érbetegek halálának rizikóját placebo szedett betegek rizikójához hasonlítva (6).

Primer prevencióban

- Az ATT által elemzett primer prevenció tanulmányokban összesen 60000 férfi és nő vett részt. Az aspirin szedők között az első szívinfarktusuknak rizikója szignifikánsan lecsökkent (32%-kal). Ugyanezen aszpirinszedők első fontos vaszkuláris eseményének rizikója is szignifikánsan lecsökkent a kontrollhoz képest (15%-kal). Az US Preventive Services Task Force és az American Heart Association ajánlja tehát az aszpirin adását azoknak a férfiaknak és nőknek, akiknek 10 éves rizikójuk nagyobb, vagy egyenlő, mint 15% (7).

- US Physician's Health Study kutatói azt az eredményt kapták, hogy aki 325 mg aszpirint szedett másnaponta, az első akut myocardialis infarktusának rizikója 44%-kal csökkent a kontrollhoz képest (8).

- A Trombosis Prevention Trial szerint, akik napi 75 mg aszpirint kaptak, azoknak 20%-kal lecsökkent a non-fatalis AMI relatív rizikója a placebocsoporthoz képest (9).

- Hypertension Optimal Treatment (HOT) kutatói 15%-os csökkenést találtak 75 mg aszpirint szedőkben a vaszkuláris eseményeket nézve és 36%-os csökkenést az AMI-t nézve placebo szedőkhöz képest. Viszont a kardiovaszkuláris mortalitásban nem találtak szignifikáns különbséget (10).

Szekunder prevencióban

- Az ATT egy másik összefoglaló vizsgálata az aszpirin szekunder prevencióban való hatékonyságával foglalkozik. 194 kutatást vizsgált, ezen érbetegek életükben infarktuson, TIA-n, okkluzív stroke-on, PCI-n (percutan coronaria intervenció), vagy coronaria bypass műtéten estek át. A súlyos vaszkuláris események száma hosszútávon 25%-kal csökkent aszpirin szedése mellett a kontrollcsoporthoz viszonyítva.

- Lewis és kollégái 1266 instabil anginás férfit vizsgáltak, ebből 625 beteg aszpirint kapott és 641 pedig placebo. A halál és az AMI incidenciája 51%-kal csökkent azoknál, akik aszpirint szedtek (10). Az aszpirint nem csak a prevencióban alkalmazhatjuk, hanem akut eseményekben is. Ilyen az akut coronaria szindróma (ACS), melybe az instabil angina, az ST-elevációs (STEMI) és a non-ST-elevációs myocardialis infarktus (non-STEMI) tartozik.

- ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group 17 187 infarktusos beteg 10 éves túlélését vizsgálta. Ezeket a betegeket streptokinázzal vagy napi 160 mg aszpirinnel vagy ennek a kettőnek a kombinációjával vagy placeboval kezelték egy hónapig infarktuszuk idején. Aszpirin monoterápiában a vaszkuláris halálozás rizikója 23%-kal csökkent. A lízis és aspirin kombináció jobb eredményeket hozott, azonban a vérzés veszélyét is jelentősen megnövelte (11).

Aszpirin kombinációkban

Számos kutatás bizonyítja, hogy akut eseményekben jelenleg a clopidogrel és az aszpirin kombinációja a legjobb antithrombocyta terápia (CURE, ACTIVE). Acut coronaria szindrómában adva a clopidogrel és az aszpirin lecsökkenti a vaszkuláris események rizikóját. Mellékhatásként pedig a vérzés veszélye nő (7).

Hosszútávon adva a prevencióban is eredményes lehet a kombináció: a CURE study szerint clopidogrel és aszpirin kombinációja hosszútávon 20%-kal csökkenti a kardiovaszkuláris halálozásnak,

az akut myocardialis infarktus és a stroke végkimenetelének relatív rizikóját instabil anginas és non-Q infarktusos betegeknek. A vizsgálat szerint napi 300 mg telítő dózis szükséges clopidogrelből a kezelés kezdetén, így gyorsabban kialakulnak a kedvező hatások. A CREDO szerint aspirin és clopidogrel prolongált terápiájának előnye a PCI-n átesettek 27%-os rizikócsökkenése AMI-ban (acute myocardialis infarktus), stroke-ban és a kardiovaszkuláris halálozásban 12 hónappal a terápia elkezdése után. Szintén a PCI-n átesettekkel foglalkozik az a vizsgálat, amely GPIIb/IIIa blokkoló és az aspirin kombinációjának hatékonyságát méri fel. Eszerint PCI-val kezelték rövidtávú GPIIb/IIIa blokkolók infúziója aspirin terápia mellett véd a vaszkuláris eseményekkel szemben a korai kórházi időszakban. Ennek a kombinációnak azonban fontos mellékhatása, hogy nagy vérzéseket okozhat (7). Egy friss Cochrane-adatbázis metaanalízis azonban megkérdőjelezi a prevencióban alkalmazott kombinációs thrombocytagátló kezelés indokoltságát. Az ST elevációval nem járó acute coronaria syndromákon kívül más esetben csak igen gyenge fokozatú bizonyítékok vannak a kombinációs kezelés mellett az akut szakot követően (12).

Dózis

A világon százmilliók szedik az aspirint és más vérlemezkegátlókat szív- és érrendszeri primer és sekunder prevenció céljával. Hiába a többszáz ezer beteget felölelő metaanalízis (APTC 2002), jelenleg még mindig olyan kezelést alkalmazunk, melynél még a szükséges adag sem ismert!

Noha a salicylszármazékok orvosi használatát illetően már az ókori Egyiptomból is vannak adatok, a dozírozás kifinomodása nem történt meg. A századfordulón leginkább negyedkilós kiszerezésben, por formájában árusították. Gyártója ezután tablettázta először az aspirint "5grain" méretű tablettává, mely 325 mg-os. Ennek negyede, a gyermekadag, a baby-aspirin 81 mg-os. Mai napig ez a két kiszerezés képezi a terápiás dózis alapját, noha a fentebb leírtakból nyilvánvaló, hogy nem orvosi megfontolások vezették a tabletták méretezését. Fájdalomcsillapító, gyulladáscsökkentő hatása mellett a vérlemezkegátló hatást először Gibson vetette fel a Lancet hasábjain 1948-ban. A coronaria thrombosis-ra kifejtett kedvező hatásait, valamint a vérzékenységet fokozó hatását a körorvos Craven írta le először 1950-ben a Mississippi Valley Medical Journal hasábjain. További 30 évnek kellett eltelnie, hogy a szív- és érrendszeri prevencióban polgárjogot nyerjen a készítmény.

Bizonyos tanulmányokban napi 1 g feletti adagokat is alkalmaztak (UKTIA) az aspirinból, míg más tanulmányok napi 50 mg hatásából – illetve hatástalanságából – vontak le következtetéseket. A mai napig különbözik az észak-amerikai (325 mg) és az európai (100 mg) coronaria intervenció ajánlása az aspirin dózisát illetően. Az USA-ban a felnőttek mintegy 40, a szív- és érrendszeri betegek mintegy 80%-a szed aspirint. Csak ott évi 10-20 milliárd tablettát fogyaszt a szerből. Az FDA napi 50-1300 mg-os dózistartományban jegyezte be a szert (!). Ismert, hogy ha a preventív hatás szintjén nem tiszta a dózis-hatás összefüggés, a mellékhatások szintjén, különösen a vérzéses szövődmények szintjén az emelt dózis nagyobb vérzéses kockázatot hordoz. Ami a jelenleg használt dózisokat illeti, kétharmadrészt a baby (81 mg-os), egyharmadrészt pedig a 325 mg-os tablettát írják fel az orvosok. A kardiológusokat a nagyobb kiszerezés jobban vonzza, többször írják.

Ami az aspirin dóziséval foglalkozó tanulmányokat és metaanalíziseket illeti, a kis dózis azonos hatásúnak, bizonyos esetekben inkább jobbnak mutatkozott a nagy dózishoz. Tovább nehezíti a kérdés megítélését az a tény, hogy a tanulmányok között nem voltak olyan nagybetegszámú vizsgálatok, ahol az aspirin dózisa tekintetében lettek volna randomizálva a csoportok. A dózist legtöbbször a vizsgáló orvos saját gyakorlatának, hagyományainak megfelelően választotta meg.

Mellékhatások

Az aspirin olyan mértékben az életünk részévé vált, hogy krónikus alkalmazásának veszélyeire sokszor nem is gondolunk. Ahogy a nonsteroid gyulladáscsökkentőknek általában, az aspirinnek is a vérzés a fő mellékhatása. Allergiát ritkán okoz. Kézenfekvőnek is látszana a gondolat elsőre, hogy – amiként azt Craven is leírta első észlelésében – a mandulaműtét után az aspirint szedők jobban, erősebben véreznek, tehát a vérzésveszélyt a vérlemezke gátló hatás okozza. Ma már tudjuk, hogy nem erről van szó.

A nem gastrointestinalis vérzések száma csak elenyésző mértékben magasabb az aspirint szedőkön, mint nem szedőkön. Az agyvérzést fokozó hatása mindössze 2 tízezrelék évente. A kisebb suffúsiók pedig nem képeznek érdemi veszélyt. Ma már a carotis vagy coronariaműtétek is aspirin védelmében történnek sokszor. Az aspirin és más nonsteroidok igazi veszélyét a gyomornyálkahártya védelméért felelős prostaglandinok szintézisének a gátlása okozza. A gyomornyálkahártya COX-1 enzimrendszerének a gátlása aspirin dózis függő.

Napi 30 mg esetén a gátlás csak 50%-os. Nagyobb adagok könnyen elérik a 100%-os gátlást. A másnaponta adott 100 mg-os, enterosolvensnek tartott aspirinnal történő kezelés esetén is észlelni lehetett a gastrointestinalis vérzésveszély fokozódását a Women's Health Studyban. Már napi 75 mg aspirin szedése esetén a vérző ulcus előfordulásának veszélye 2,3-szoros volt a placebohoz képest (95% CI, 1.2-4.4), míg napi 300 mg adása a kockázatot 3,9-szeresre fokozta (95% CI, 2.5-6.3). Sajnálatos módon az enterosolvens, vagy pufferolt kivitelű aspirin preparátumok úgy tűnik nem védik ki a felső gastrointestinalis tractusból származó major vérzések előfordulását. Sajátos módon a különféle, különböző súlyosságú betegségekben szenvedő betegeken végzett aspirin tanulmányokból csaknem tizedesre egyező mértékű major vérzéses kockázat csatolható bizonyos aspirin dózisokhoz. Kis, 100 mg vagy az alatti dózis esetén 2%, 300 mg körüli adag esetén 3-4%, 1 g feletti adag esetén 6%-ot meghaladó a nagy vérzés esélye krónikus adagolás esetén. Egy közel 200 000 beteget elemző metaanalízis azt találta, hogy a 100 mg alatti adag esetén a vérzéses kockázat szignifikánsan kisebb volt, mint 200 mg feletti adagnál (1.56% [95% CI, 1.2%-1.9%] vs 2.29% [95% CI, 1.9%-7.0%]; $P < .001$). Ha a fenti metaanalízis, vagy a CURE tanulmány placebo, vagyis aspirin monoterápián lévő ágának adatait értékeljük, úgy tűnik, bizony értelme lenne az aspirinból a baby (81-100 mg) adagot alkalmazni a "fel-nőtt", 300 mg-ot meghaladó adaghoz képest. Így csak az USA-ban évente 900 000 (!) aspirinhez köthető vérzéses eseményt lehetne megelőzni. Tulajdonképpen a leggyakoribb fatális gyógyszer-mellékhatásról van szó, az aspirin okozta halálos gastrointestinalis vérzés képében. Az összes más nonsteroid által okozott, kórházi befekvést igénylő szövődmény számában összemérhető az egyedül az aspirin által okozott eseményekkel.

Vajon vannak-e egyéni különbségek a hatékony aspirindózis szempontjából?

Noha egyértelmű, hogy a vizsgált betegcsoportok átlagát tekintve a preventív hatás nem nő, a vérzéses kockázat viszont fokozódik az aspirin dózisának emelése esetén, nem tisztázott, hogy vajon ez a megközelítés vajon milyen mértékben igaz az egyes individuumra. Az aspirin hatékonyságában fennálló egyéni különbségekre már egy 1944-es közlemény is felhívta a figyelmet, mielőtt még a szív- és érrendszeri preventív hatás egyáltalán szóba került volna. Az egyéni hatáskülönbségek, nonresponsio, rezisztencia sok közleményben felmerül, bizonyára tartalmazva figyelembe veendő tanulságokat. Talán a diabetes esetén a legjobban elcsíphető a csökkent aspirin hatás, de más közlemények is utalnak arra, hogy a kimenetel és az egyéni aspirin érzékenység összefügghet. Mindenesetre az eddigiek arra utalnak, hogy aspirin nonresponsio észlelése esetén nem hoz klinikai eredményt a dózis emelése (akár 1 g fölé), mégha a thrombocytatesztek mutatnak is némileg fokozódó gátlást a dózisemeléssel párhuzamosan.

Érdekesség, hogy bizonyos mértékben a férfi és női nem is eltérést mutat ebben a tekintetben. A nőknél kisebb aspirin dózisok már mérhető gátlást hoznak a férfiakhoz képest. Míg primer prevencióban a magas rizikójú férfiak között az aspirin képes a myocardialis infarctust megelőzni, a nőknél lényegében ilyen hatást a priemr prevenció során igazolni nem lehetett. Viszont a férfiaknál a stroke esélye nem csökkent aspirin hatására, míg a nők között némi eredményt el lehetett érni ezen a téren.

Összefoglalás

Nincs még egy olyan gyógyszer, melyet olyan kiterjedten használna az emberiség, mint az aspirint. Adagját a fejfájás, láz esetén pontosan ismerjük, érrendszeri preventív hatásához szükséges adagját azonban még mindig homály fedi. Noha általában biztonságos, extrém széleskörű elterjedtsége miatt a viszonylag ritka mellékhatások száma abszolút értékben igen magas. Érdemes az akut atherothrom-

bosis szakaszának lezajlása után a dózist – pontosan a mellékhatások elkerülésére – a még hatékony minimálisra lecsökkenteni, mely 75-100 mg naponta. Külön, megoldandó probléma olyan laboratoriumi vizsgálati módszer kifejlesztése, mely klinikailag releváns módon képes az aspirin preventív hatásáról megfelelő információt szolgáltatni.

Irodalom:

1. *KSH adatbázisa 2004*
2. *Blaskó Gy.: Az atherothrombosis gyógyszeres kezelésének alapelvei.* Blaskó Gy, Az atherothrombosis Pharma Press 89-158.
3. *J.R. Vane, Botting M.R.: The mechanism of action of aspirin.* Thromb Res 2003;110:255-8.
4. *Mitchell J.A., Warner T.D.: COX isoforms in the cardiovascular system: understanding the activities of non-steroidal anti-inflammatory drugs.* Nature 2006;5:76-86.
5. *Ikeda U.: Anti-platelet drugs (aspirin, ticlopidin,etc.)* Nippon Rinsho 2006 Apr;64(4):743-7.
6. *Antitrombotic Trialists' Collaboration: Collaborativ meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients, BMJ (2002), pp. 71-86.*
7. *Hennekens CH: Update on aspirin in the treatment and prevention of cardiovascular disease.* Am J Manag Care. 2002 Dec;8(22 Suppl):S691-700
8. *Steering Committee of the Physician's Health Study Research Group.: Final report on the aspirin component of the ongoing Physician's Health Study.* N Engl J Med 1989;321:129-131
9. *Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, et al., for the HOT study Group: Effects of intensive blood pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principle results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomized trial.* Lancet 1998;351:1755-1762
10. *Lewis HD Jr, Davis JW, Archibald DG, et al: Protective effects of aspirin against acut myocardial infarctus and death in men with unsatable angina. Results of a Veterans Administartion Cooperative Study.* N Engl J Med. 1983;309:396-403
11. *Baigent C, Collins R, Appleby P, Parish S, Sleight P, Peto R ISIS-2: 10 year survival among patients with suspected acute myocardial infarction in randomised comparison of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither.* BMJ.1998 May 2;316(7141):1337-43.
12. *Keller TT, Squizzato A, Middeldorp S.: Clopidogrel plus aspirin versus aspirin alone for preventing cardiovascular disease.* Cochrane Database of Systematic Reviews 2007, Issue 3. Art. No.: CD005158. DOI: 10.1002/14651858.CD005158.pub2.