Aspirinová rezistence po aortokoronárním bypassu

František Bednář¹, Pavel Osmančík¹, Tomáš Vaněk², Petr Widimský¹

¹ III. interní-kardiologická klinika, ² Kardiokirurgická klinika, Kardiocentrum, Fakultní nemocnice Královské Vinohrady a 3. lékařská fakulta Univerzity Karlovy, Praha, Česká republika

Bednář F, Osmančík P, Vaněk T, Widimský P. **Aspirinová rezistence po aortokoronárním bypassu.** *Cor Vasa* 2010;52(Suppl 1):52–58.

Podání kyseliny acetylsalicylové po chirurgické revaskularizaci myokardu zlepšuje časnou průchodnost především žilních štěpů, ale hlavně významně ovlivňuje klinické pooperační výsledky.

V současné době se objevují práce, které shodně popisují nedostatečný inhibiční účinek kyseliny acetylsalicylové na funkci krevních destiček v časném pooperačním období. Začíná se hovořit o získané aspirinové insuficienci (rezistenci). Práce obsáhle shrnuje aktuální poznatky o této problematice, včetně patogeneze, diagnostiky a klinického významu tohoto fenoménu. Dále uvádí shrnutí vlastních prací v této problematice.

Klíčová slova: Aspirinová rezistence – Aortokoronární bypass – Krevní destičky

Bednář F, Osmančík P, Vaněk T, Widimský P. **Aspirin resistance after coronary artery bypass grafting.** *Cor Vasa* 2010;52(Suppl 1): 52–58.

Aspirin administration after surgical myocardial revascularization improves not only early patency, particularly that of the venous grafts but, also, and more importantly, it significantly improves clinical postoperative outcomes.

Several recent papers have consistently reported an inadequate inhibitory effect of aspirin on platelet function in the early postoperative period, giving rise to what is now referred to as acquired aspirin insufficiency (resistance). The paper is an extensive overview of current concepts regarding the issue including its pathogenesis, diagnosis, and clinical relevance. The paper includes a list of the authors' own publications addressing the topic.

Key words: Aspirin resistance – Coronary artery bypass surgery – Platelets

Adresa: MUDr. František Bednář, Ph.D., III. interní-kardiologická klinika, Kardiocentrum, FNKV a 3. LF UK, Ruská 87, 100 00 Praha 10, Česká republika, e-mail: fandabednar@email.cz

Úvod

Chirurgická revaskularizace myokardu (aortokoronární bypass – CABG) představuje nezastupitelnou součást léčby pacientů s ischemickou chorobou srdeční (ICHS). Její dlouhodobý terapeutický účinek závisí především na průchodnosti cévních štěpů (bypassů). Ta je ovlivněna nejen anatomickými a technickými faktory, ale ve značné míře také účinnou antiagregační terapií. Příčinou časného selhání cévních štěpů je akutní trombóza. Klíčovou roli v její patogenezi hrají krevní destičky a jejich účinná inhibice kyselinou acetylsalicylovou je hlavním mechanismem zodpovědným za redukci pooperačních trombotických okluzí především žilních štěpů. Účinnost kyseliny acetylsalicylové v redukci této pooperační komplikace velmi výrazně klesá s dobou od operace a největšího inhibičního účinku dosahuje právě v časném pooperačním období. Přesto se však začínají objevovat práce shodně popisující nedostatečný

účinek kyseliny acetylsalicylové na inhibici destičkových funkcí v časném pooperačním období po CABG. Zatímco aspirinová rezistence představuje v kardiologii již podrobně zmapovanou oblast, u kardiokirurgických pacientů po CABG je situace zcela opačná. Znalosti o nedostatečné účinnosti kyseliny acetylsalicylové časně po CABG jsou zcela minimální a vzhledem k předpokládané klinické závažnosti je tato problematika v současnosti velmi aktuální. Následující přehled shrnuje recentní poznatky v této problematice a uvádí také výsledky vlastní práce v této oblasti.

Aortokoronární bypass a nemoc žilních štěpů

Průchodnost arteriálních bypassů je dlouhodobě velmi dobrá a antiagregační terapie nepřináší výrazný užitek. Zcela jiná je však situace u žilních bypassů. Selhání průchodnosti

žilních bypassů způsobuje kromě již výše zmiňovaných příčin také přirozený průběh tzv. nemoci žilních štěpů (vein graft disease). Ta rozlišuje tři fáze postupného selhávání průchodnosti žilních bypassů. V časně fázi (tj. od prvních hodin až zhruba do jednoho měsíce) je nejčastější příčinou selhání průchodnosti štěpů trombotická okluze. Její prevalence se pohybuje v rozmezí 8–18 % během prvního měsíce po CABG. V další fázi (tj. zhruba od druhého měsíce do jednoho roku) dochází k hyperplazii hladké svaloviny v intimě žilních štěpů, která vede k okluzi štěpů v dalších 10–15 % případů. V pozdní fázi (tj. zhruba po jednom roce od CABG) dochází u dalších asi 1–4 % štěpů k okluzi v důsledku již zmíněné intimální hyperplazie a progresu vlastních aterosklerotických změn. Dále již dochází pouze k progresi aterosklerotických změn a průchodnost žilních bypassů po deseti letech je zhruba 50%.^{1,2}

Kyselina acetylsalicylová a její účinek po aortokoronárním bypassu

Kyselina acetylsalicylová patří k nejstarším a nejvíce probádaným lékům na světě. Od její první syntézy už uplynulo více než 150 let. Mechanismus jejího antitrombotického účinku spočívá hlavně v inhibici cyklooxygenázy 1 (COX-1). Tím je blokován metabolismus kyseliny arachidonové na tromboxan A₂ (TXA₂), který aktivuje krevní destičky, a stimuluje tak jejich agregaci. Kromě inhibice tohoto mechanismu má kyselina acetylsalicylová ještě další potenciálně antitrombotické a antiinflatorní účinky. Kyselinou acetylsalicylovou indukovaná inhibice tvorby tromboxanu je ireverzibilní, a trvá tedy po dobu životnosti krevních destiček (7–10 dní).³ Nicméně samotný plazmatický poločas kyseliny acetylsalicylové je velmi krátký (kolem 15–20 min), což se může negativně projevit právě u pacientů po CABG (viz dále).⁴

Časná léčba kyselinou acetylsalicylovou po CABG má jasně prokázaný příznivý účinek nejen na redukci ischemických pooperačních komplikací, ale hlavně na redukci celkové mortality. Ve velké prospektivní studii prokázali Mangano a spol.,⁵ že podání kyseliny acetylsalicylové do 48 hodin pacientům po CABG (n = 5 065) vede k signifikantní redukci mortality (1,3 % vs. 4,0 %, $p < 0,001$) v porovnání s podáním kyseliny acetylsalicylové po této době. Dále prokázali signifikantní redukci pooperačního infarktu myokardu o 48 % (2,8 % vs. 5,4 %, $p < 0,001$), cévní mozkové příhody o 50 % (1,3 % vs. 2,6 %, $p = 0,01$), renálního selhání o 74 % (0,9 % vs. 3,4 %, $p < 0,001$) a střevní ischemie o 62 % (0,3 vs. 0,8, $p = 0,01$).

Podobně příznivé jsou i výsledky působení kyseliny acetylsalicylové versus placebo na průchodnost bypassů. Z analýz starších angiografických studií je zřejmé až pětinasobné snížení počtu okluzí bypassů při časném podání kyseliny acetylsalicylové v porovnání s placebem. Maximum redukce počtu okluzí připadá na období časně po operaci (ve fázi rizika trombotické okluze) a v dalším období je příznivý vliv kyseliny acetylsalicylové ještě výrazně nižší.⁶ Goldman a spol. prokázali angiografickým vyšetřením časně po CABG

(devátý den) signifikantní redukci počtu okluzí žilních bypassů u pacientů léčených kyselinou acetylsalicylovou vs. placebem (6,5 % vs. 14,8 %, $p = 0,008$); podobně trval tento trend také po prvním roce (13,2 % vs. 22,6 %, $p < 0,05$), ale po třech letech od CABG již nebyl významný rozdíl v počtu okluzí žilních bypassů u pacientů nadále léčených kyselinou acetylsalicylovou v porovnání s pacienty bez této léčby (4,8 % vs. 4,2 %, $p = 0,757$).^{7–9}

Otázka správného načasování podání kyseliny acetylsalicylové po CABG není přesně zodpovězena, ale z dostupných srovnávacích prací vyplývá, že maximálního přínosu pro zlepšení průchodnosti žilních bypassů je dosaženo při podání kyseliny acetylsalicylové v rozmezí 6–48 h po CABG.^{10–12} V současných doporučených postupech American College of Chest Physicians (ACCP) se doporučuje podání kyseliny acetylsalicylové za šest hodin po operaci.¹³ Vhodná dávka kyseliny acetylsalicylové k účinné prevenci trombotických komplikací po CABG nebyla také zcela přesně stanovena. Neexistují srovnávací klinické studie, které by přímo porovnávaly nízkou (cca 75–150 mg), střední (cca 300–325 mg) a vysokou dávku (cca 500–1 500 mg) kyseliny acetylsalicylové ve vztahu k trombotickým okluzím po CABG. Podle metaanalýzy vypracované skupinou Antiplatelet Trialists' Collaboration nebyl nalezen signifikantní rozdíl v počtu okluzí bypassů mezi nízkou a vysokou dávkou kyseliny acetylsalicylové.⁶ Důkaz, že antitrombotický účinek kyseliny acetylsalicylové po CABG je závislý na její dávce, není tedy přesvědčivý, nicméně je zcela jasný vztah mezi dávkou a nežádoucími účinky kyseliny acetylsalicylové.¹⁴ V současném doporučení ACCP se uvedená dávka 75–325 mg kyseliny acetylsalicylové podává šest hodin po CABG.¹³ Na většině českých pracovišť se kyselina acetylsalicylová podává v dávce 100–200 mg buď v den operace, nebo většinou první pooperační den ráno.

Lze tedy shrnout, že období časně po operaci CABG je spojeno s formováním murálních trombů (začíná již během několika hodin po operaci) a procesem hojení endoteliálních disrupcí (začíná během dvou až tří dnů po operaci) v místech revaskularizace. Účinná antitrombotická terapie kyselinou acetylsalicylovou právě v tomto časovém okně vede zcela nepochybně k redukci počtu okluzí hlavně žilních bypassů a následně k příznivému klinickému výsledku operace.

Aspirinová rezistence po aortokoronárním bypassu

Přestože má kyselina acetylsalicylová jasně prokázaný příznivý účinek na průchodnost žilních bypassů a na klinické pooperační výsledky, zůstává i nadále problém časně trombotické okluze bypassů. Pomineme-li již zmiňované anatomické a technické důvody přispívající k časně okluzi, počet selhání žilních bypassů zůstává stále signifikantní i přes doporučenou adekvátní terapii kyselinou acetylsalicylovou. V posledních letech se v kardiochirurgické literatuře začínají objevovat práce, které popisují nedostatečný inhibiční účinek kyseliny acetylsalicylové na funkci krevních destiček v časném pooperačním období.^{15–21} Proto se i zde začíná používat termín *aspirinová rezistence*.

Prevalence aspirinové rezistence po aortokoronárním bypassu

Četnost výskytu aspirinové rezistence se pohybuje ve velmi širokém rozmezí v závislosti na metodě měření, na pooperační době měření, na zvolené hranici pro aspirinovou rezistenci dané laboratorní metody, na operační technice (použití mimotělního oběhu, on-pump vs. off-pump) atd. Zmiňované rozmezí prevalence se v prvních pracích pohybovalo mezi 10–90 %.² V recentních pracích je toto číslo většinou nižší vzhledem k přesnějším laboratorním metodám, ale opět závislé na době měření od operace. V jedné z největších prací (ale pouze u off-pump operací) zaznamenali Poston a spol.¹⁷ prevalenci aspirinové rezistence první pooperační den u 10 % pacientů, třetí pooperační den u 30 % pacientů a jeden měsíc od operace pouze u 2 % pacientů. V recentní práci Sanioglu a spol.²¹ zaznamenali u 60 % pacientů operovaných s použitím mimotělního oběhu (on-pump) výskyt aspirinové rezistence 5. pooperační den. Z analýzy dostupných, většinou menších prací vyplývá, že prevalence aspirinové rezistence klesá s dobou od operace. To podporuje hypotézu, že aspirinová rezistence po CABG je pravděpodobně přechodný fenomén, vzniklý v souvislosti se samotným operačním výkonem.

Diagnostika aspirinové rezistence po aortokoronárním bypassu

V současné době neexistuje standardizovaná definice ani standardní laboratorní test popisující aspirinovou rezistenci po CABG. Používají se shodné metody měření jako u kardiologických pacientů a většinou se přejímají také jejich normální hodnoty. Za „zlatý standard“ v metodice měření účinnosti kyseliny acetylsalicylové na inhibici agregace destiček je v současnosti považována *optická agregometrie (light transmission aggregometry – LTA)*. Metoda je založena na měření změny optické hustoty při agregaci destiček po přidání induktoru. Vzhledem k již zmiňovanému mechanismu účinku kyseliny acetylsalicylové je použití kyseliny arachidonové jako induktoru agregace nejlepší volbou. V současnosti se za nejpresnější a nejspecifičtější metodu měření účinnosti kyseliny acetylsalicylové považuje měření *sérové koncentrace tromboxanu B₂ (TXB₂)* jako metabolitu syntézy TXA₂. Tato excelentní metoda je však drahá a technicky velmi náročná.^{3,22} Dále existuje celá řada laboratorních metod, více či méně přesných, používaných k měření účinnosti léčby kyselinou acetylsalicylovou (např. močový 11-dehydro-tromboxan B₂ atd.). Dále se používají point-of-care systémy, jako např. přístroj VerifyNow (Accumetrics, CA, USA), založený na metodě turbidimetrické optické detekce agregace destiček, který je schopen pomocí jednoduchého vložení cartridge VerifyNow Aspirin detekovat aspirinovou rezistenci. Využití tohoto přístroje a jeho velmi přesná korelace se standardními metodami byla již ověřena v řadě velkých kardiologických studií. Dále se používají přístroje jako např. Multiplate, PFA-100 atd.

Patogeneze aspirinové rezistence po aortokoronárním bypassu

Aspirinová rezistence časně po CABG má vzhledem ke svému charakteru pravděpodobně zcela odlišnou patogenezi než „pravá“ aspirinová rezistence, známá u kardiologických pacientů, kteří neodpovídají na léčbu kyselinou acetylsalicylovou z důvodů genetických polymorfismů či přidružených chorob (diabetes, hypercholesterolemie atd.). Aspirinová rezistence po CABG má pravděpodobně *získaný* a *přechodný* charakter související s vlastním operačním výkonem a stavem po něm následujícím.

Mechanismů, které mohou vést ke snížení účinku kyseliny acetylsalicylové v časně fázi po CABG, je pravděpodobně celá řada.

1. *Snížení biologické dostupnosti.* Ovlivnění střevní absorpce kyseliny acetylsalicylové časně po CABG, užití enterosolventních tablet nebo ovlivnění účinku kyseliny acetylsalicylové konkomitantní medikací může snižovat její účinnost. Nesteroidní analgetika, jako např. ibuprofen, nebo léky jako metamizol (oba hojně používané v léčbě pooperační bolesti v kardiochirurgii) mohou díky přechodné vazbě na destičkovou COX-1 snižovat inhibiční účinek kyseliny acetylsalicylové.^{2,23}
2. *Ovlivnění funkce destiček a jejich interakce.* Samotná operace CABG a mimotělní oběh způsobují pokles a dysfunkci krevních destiček. V prvních pooperačních dnech dochází k masivní regeneraci destiček (platelet turn-over), která s sebou přináší řadu dějů, jež mohou v konečném důsledku vést k výraznému potlačení účinku kyseliny acetylsalicylové.^{16,24} Tvorbou nových destiček dochází ke zvýšení tvorby nové COX-1, která umožňuje další tvorbu tromboxanu A₂, a může tedy přispívat k překonání inhibičního účinku kyseliny acetylsalicylové. Tvorba nových destiček zvyšuje také tvorbu COX-2, která může rovněž zvyšovat tvorbu tromboxanu (její vyblokování selektivními inhibitory však překvapivě nevede k potlačení syntézy tromboxanu).¹⁵ Podobně také interakce destiček s monocyty a endoteliálními buňkami a jejich vlastní produkce tromboxanu A₂ může obcházet cestu přes blokaci COX-1. Zvýšená produkce trombinu jako důsledek popisovaného hyperkoagulačního stavu po CABG může také pooperačně ovlivňovat funkci destiček.²⁵ Nelze ani opomenout zřejmě nemalý vliv heparinu na časnou dysfunkci destiček.²⁶ Všechny tyto uvedené mechanismy mohou různou měrou přispívat ke snížení antiagregační účinnosti kyseliny acetylsalicylové v časném pooperačním období.

Klinický význam aspirinové rezistence po aortokoronárním bypassu

Souvislost aspirinové rezistence se zvýšeným rizikem trombotických komplikací je v kardiologii jasně prokázána.²⁷ Pacienti s biochemicky prokázanou aspirinovou rezistencí mají zhruba čtyřnásobně vyšší riziko fatálních i nefatálních kardi- a cerebrovaskulárních příhod. U pacientů po CABG

podobná souhrnná data zatím chybějí, nicméně objevují se první práce, které prokazují zvýšené riziko trombotické okluze žilních bypassů u pacientů s prokázanou rezistencí ke kyselině acetylsalicylové časně po CABG.^{17,20,28} V dosud největší práci prokázali Poston a spol.,¹⁷ že u pacientů s časnou trombózou žilního bypassu do 30. dne po operaci byla téměř u poloviny z nich (45 % vs. 20 %, $p < 0,05$) zaznamenána rezistence ke kyselině acetylsalicylové v časném pooperačním období. Aspirinová rezistence první pooperační den byla v této práci stanovena jako nezávislý prediktor trombózy žilního bypassu (OR 2,59, 95% CI 1,13–5,95; $p < 0,025$). K definitivnímu potvrzení klinické souvislosti aspirinové rezistence po CABG a trombózy žilních bypassů je potřeba velkých studií s jasně definovanou aspirinovou rezistencí v pooperačním období a jasně prokázanou (např. angiograficky, CT angiografií) trombózou bypassu, protože řada těchto časných trombóz po CABG probíhá asymptomaticky.

Možnosti ovlivnění aspirinové rezistence po aortokoronárním bypassu

Pro potenciální možnost terapie aspirinové rezistence po CABG se v současnosti nabízejí pouze dvě alternativy.

1. Jednou je použití standardní kyseliny acetylsalicylové, ale v jiném modifikovaném režimu podávání. Podávání kyseliny acetylsalicylové v několika denních dávkách s cílem poskytnout dysfunkčním destičkám více času pro kontakt s kyselinou acetylsalicylovou v séru ($T_{1/2}$ kyseliny acetylsalicylové je 15–20 min) nevedlo k žádnému užítku oproti jedné denní dávce.² Mnohem slibnější variantu nabízí intravenózní podání kyseliny acetylsalicylové. V recentní práci podávali Bach a spol.²⁹ 42 pacientům po CABG denně 100 mg kyseliny acetylsalicylové p.o. a mezi šestým a osmým dnem nahradili jednu perorální dávku intravenózním bolusem 300 mg kyseliny acetylsalicylové. Intravenózní podání kyseliny acetylsalicylové vedlo k signifikantní redukci agregace destiček za jednu hodinu a 24 hodin po podání. Podobný výsledek byl zaznamenán i u pacientů s laboratorně prokázanou aspirinovou rezistencí.
2. Druhou možností terapeutického ovlivnění je podání nových antiagregačních přípravků (např. clopidogrel, prasugrel aj.) buď samotných, nebo v kombinaci s kyselinou acetylsalicylovou (duální terapie). Ze subanalýz velkých „clopidogrelových“ studií není momentálně možné udělat jasný závěr, protože tyto studie nebyly uspořádány pro ovlivnění aspirinové rezistence po CABG.² Objevují se však první práce, které přidávají clopidogrel ke kyselině acetylsalicylové časně po CABG. Gurbuz a spol.³⁰ podávali 325 pacientům po off-pump CABG od prvního pooperačního dne kyselinu acetylsalicylovou (81 mg) s clopidogrelem (75 mg) a zaznamenali ke 30. dni signifikantní pokles kardiiovaskulárních událostí (kardiální úmrtí, infarkt, revaskularizace) oproti skupině léčené pouze kyselinou acetylsalicylovou (325 mg). V recentní studii CASCADE podávali Kulik a spol.³¹ 113 pacientům

převážně po on-pump CABG 162 mg kyseliny acetylsalicylové v kombinaci se 75 mg clopidogrelu oproti samotné kyselině acetylsalicylové. V žádném z primárních (hodnocení intimální hyperplazie žilních bypassů pomocí intravaskulárního ultrazvuku) ani sekundárních (průchodnost bypassů, nežádoucí kardiiovaskulární události) cílových ukazatelů však nenalezli po jednom roce signifikantní rozdíl mezi oběma skupinami. Hlavním omezením této studie bylo poněkud nešťastné uspořádání, které vůbec nehodnotilo destičkové funkce a jejich změny po podání obou léků v časném období po operaci a na prokázání klinických cílových ukazatelů byl soubor pacientů příliš malý.

Ačkoli se zdá, že duální terapie je přínosná ve snížení rizika kardiiovaskulárních komplikací po CABG oproti samotné kyselině acetylsalicylové, je třeba dalších studií k potvrzení účinnosti této léčby a navržení vhodné strategie jejího podávání. Otázkou však nadále zůstává, nakolik tato duální terapie pouze kompenzuje aspirinovou rezistenci po CABG a nakolik jde o synergický účinek dvou antiagregancí podobně jako u kardiologických pacientů.

Vlastní výsledky

V našem kardiocentru proběhla v předchozích letech prospektivní randomizovaná studie PRAGUE 11-CABARET (Coronary Artery Bypass And REactivity of Thrombocytes).¹⁸ Jejím cílem bylo jednak zhodnotit časnou a pozdní aktivitu krevních destiček u pacientů operovaných s použitím mimotělního oběhu a bez něj (on-pump vs. off-pump) a dále porovnat účinnost kyseliny acetylsalicylové na inhibici krevních destiček u výše uvedených pacientů. Do studie bylo randomizováno celkem 80 pacientů (40 on-pump a 40 off-pump). Vstupními kritérii byla indikace k elektivnímu CABG a dále vysazení kyseliny acetylsalicylové a všech antikoagulancií minimálně sedm dní před operací. Operace probíhaly dle standardního operačního a anesteziologického protokolu. Kyselina acetylsalicylová se podle protokolu studie podávala v obvyklé dávce 200 mg 12 h od operace a v dalších pěti pooperačních dnech nebylo podle protokolu doporučeno podání léků ovlivňujících antiagregační účinek kyseliny acetylsalicylové (např. NSAID, LMWH atd.). Krevní vzorky byly odebírány předoperačně, ihned po operaci, první, druhý, pátý a 30. pooperační den. Aktivita krevních destiček byla měřena cytometricky pomocí změn exprese povrchového antigenu CD62P (P-selektin) a účinnost kyseliny acetylsalicylové byla hodnocena pomocí optické agregometrie po indukci kyselinou arachidonovou. Podrobněji o uspořádání studie a jejím protokolu viz původní článek. U off-pump pacientů byla exprese P-selektinu signifikantně vyšší druhý pooperační den v porovnání s předoperační hodnotou a zůstávala signifikantně vyšší druhý a pátý den v porovnání s on-pump skupinou (obrázek 1). Agregabilita destiček zaznamenala ihned po operaci výrazné snížení oproti předoperačním hodnotám a byla signifikantně vyšší u on-pump skupiny v porovnání s off-pump. Dále následoval postupný vzestup

Obrázek 1 Rozdíly v expresi P-selektinu mezi off-pump a on-pump skupinou v pooperačním období. U off-pump skupiny došlo k signifikantnímu zvýšení exprese 2. pooperační den v porovnání s předoperačními hodnotami a signifikantní rozdíl zůstal zachován 2. a 5. pooperační den v porovnání s on-pump skupinou. Data vyjádřena jako medián s 95% CI (A) a jako procentuální změna předoperační hodnoty (B).

* $p = 0,004$

** $p = 0,005$

agregability destiček, který dosáhl maxima druhý pooperační den a tentokrát více u off-pump skupiny. V dalších měřeních pak postupně agregabilita destiček klesala, strměji u off-pump skupiny. Teprve pátý pooperační den bylo dosaženo hodnot zhruba odpovídajících účinné inhibici agregace ($\leq 20\%$) (obrázek 2). Podrobné vysvětlení zjištěných výsledků, především zvýšené destičkové aktivity u off-pump operací, přesahuje rámec tohoto sdělení, a proto odkazují na diskusi původního článku. Časný pokles agregability destiček vyjádřený u obou skupin je způsoben jednak heparinem, jednak mimotělním oběhem (u on-pump skupiny). Následné zvýšení agregability druhý pooperační den zaznamenané i přes podání již dvou dávek kyseliny acetylsalicylové je způsobeno pravděpodobně postupnou obnovou funkce destiček, ale ještě nedostatečným inhibičním účinkem kyseliny acetylsalicylové. Vyšší agregabilita destiček u off-pump skupiny souvisí pravděpodobně s jejich menší dysfunkcí vzhledem k absenci mimotělního oběhu. O stavu destičkových funkcí mezi druhým a pátým dnem nemáme bohužel data. K laboratorně účinné inhibici agregace destiček dochází v naší práci pátý den, nesignifikantně více u off-pump skupiny. Můžeme se pouze dohadovat,

Obrázek 2 Agregace krevních destiček měřená optickou agregometrií po indukci kyselinou arachidonovou. Data vyjádřena jako medián s 95% CI (A) a jako procentuální změna předoperační hodnoty (B).

* $p = 0,04$ mezi off-pump a on-pump skupinou

zda právě méně dysfunkční destičky u off-pump skupiny nejsou v další pooperační době citlivější k nastupujícím inhibičnímu účinku kyseliny acetylsalicylové.

Studie PRAGUE 11-CABARET je první prospektivní randomizovanou studií, která prokázala signifikantně vyšší aktivitu krevních destiček u off-pump operací v porovnání s on-pump a která upozornila na problém, jímž je nedostatečný inhibiční účinek kyseliny acetylsalicylové v časně pooperační době u pacientů po CABG (pravděpodobně různě vyjádřený u off-pump a on-pump pacientů).

Dále jsme na téma aspirinové insuficience provedli další práci, která vedle hodnocení účinku kyseliny acetylsalicylové pomocí inhibice agregace destiček měřené optickou agregometrií, hodnotila účinek kyseliny acetylsalicylové na inhibici tvorby tromboxanu, který byl měřen pomocí jeho metabolitu 11-dehydro-tromboxanu B_2 (11-dehydroTXB₂) v moči.¹⁹ Tento metabolit popisuje účinnost inhibice syntézy tromboxanu kyselinou acetylsalicylovou a je prokázáno, že jeho zvýšené hodnoty predikují zvýšené kardiovaskulární riziko. Studie zahrnovala celkem 40 pacientů (20 on-pump a 20 off-pump), měla obdobné uspořádání a protokol jako předchozí práce. Vzorky krve a moči byly odebírány předoperačně, první, druhý a pátý pooperační den. Výsledkem měření optickou agregometrií byl obdobný charakter křivky pro agregabilitu destiček jako v předchozí práci s maximem vzestupu druhý pooperační den (pro podrobnější popis

opět odkazují na citaci celého článku). Hodnoty močového 11-dehydroTXB₂ zaznamenaly pozvolný, ale setrvalý pokles v časném pooperačním období, a signifikantního rozdílu oproti předoperačním hodnotám bylo dosaženo teprve pátý den (obrázek 3). V současné době není znám přesný charakter odpovědi koncentrace močového 11-dehydroTXB₂ po podání kyseliny acetylsalicylové časné po CABG. Lze se domnívat, že pokud podle předchozích prací je k efektivní inhibici destiček potřeba vyblokovat syntézu tromboxanu na méně než 10 %, ³² tak hodnoty naměřené časné po operaci indikují jeho nedostatečnou inhibici. Je však třeba zdůraznit, že není plně lineární vztah mezi sérovým TXB₂ a jeho močovým metabolitem, a že část močového 11-dehydroTXB₂ může být produkována ze zdrojů mimo krevní destičky, např. při zánětu či hojení, což jsou procesy přítomné v časné fázi po CABG. Nicméně i výsledek této práce přispívá do diskuse o nedostatečné účinnosti kyseliny acetylsalicylové časné po CABG.

V současné době probíhá ve spolupráci našeho kardiocentra, Kardiocentra Nemocnice Na Homolce s farmakologickou laboratoří Fakultní Thomayerovy nemocnice prospektivní randomizovaná studie CABARET-2, jejímž cílem je jednak přesná monitorace účinnosti kyseliny acetylsalicylové časné po CABG pomocí laboratorních metod včetně měření sérového TXB₂, jednak hodnocení možného účinku časné intravenózní terapie kyselinou acetylsalicylovou formou dlouhodobé infuze na zvýšení inhibičního účinku kyseliny acetylsalicylové u pacientů po CABG. První výsledky této studie očekáváme již v průběhu letošního roku.

Závěrečné shrnutí

Dle současných omezených literárních údajů lze problematiku aspirinové rezistence časné po CABG shrnout do následujících bodů:

1. Aspirinová rezistence je fenomén vyskytující se v časné pooperační době po CABG. Jde z velké části o přechodný stav, který není identický (alespoň v časné fázi) s pravou aspirinovou rezistencí popisovanou u kardiologických

pacientů. Vzhledem k tomuto charakteru je vhodnější použít termín *získaná aspirinová insuficience*.

2. Dosud není znám její přesný popis a skutečná prevalence. To souvisí především s nejednotností diagnostických metod a doby jejího měření.
3. Existuje pravděpodobně souvislost mezi časnou aspirinovou insuficíncí a rizikem selhání žilních štěpů. Jasná data o souvislosti laboratorně prokázané aspirinové insuficience v časné pooperační době a horšími klinickými výsledky těchto pacientů zatím chybí.
4. Možnosti případného ovlivnění časné aspirinové insuficience po CABG jsou omezené a kromě modifikované strategie podávání kyseliny acetylsalicylové přichází v úvahu kombinace antiagregancií.

Nedostatečná účinnost kyseliny acetylsalicylové (získaná aspirinová insuficience) v časném pooperačním období u pacientů po aortokoronárním bypassu představuje reálný problém s dosud nejasnými klinickými důsledky. Na jeho objasnění a zhodnocení vlivu na pooperační klinické výsledky je potřeba dalších studií.

Literatura

1. Motwani JG, Topol EJ. Aortocoronary saphenous vein graft disease: pathogenesis, predisposition, and prevention. *Circulation* 1998;97:916–931.
2. Zimmermann N, Gams E, Hohlfeld T. Aspirin in coronary artery bypass surgery: new aspects of and alternatives for an old antithrombotic agent. *Eur J Cardiothorac Surg* 2008;34:93–108.
3. Kasotakis G, Pipinos II, Lynch TG. Current evidence and clinical implications of aspirin resistance. *J Vasc Surg* 2009;50:1500–1510.
4. Benedek IH, Joshi AS, Pieniaszek HJ, et al. Variability in the pharmacokinetics and pharmacodynamics of low dose aspirin in healthy male volunteers. *J Clin Pharmacol* 1995;35:1181–1186.
5. Mangano DT. Aspirin and mortality from coronary bypass surgery. *N Engl J Med* 2002;347:1309–1317.
6. 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. Antiplatelet Trialists' Collaboration. *BMJ* 1994;308:81–106.
7. Goldman S, Copeland J, Moritz T, et al. Improvement in early saphenous vein graft patency after coronary artery bypass surgery with antiplatelet therapy: results of a Veterans Administration Cooperative Study. *Circulation* 1988;77:1324–1332.
8. Goldman S, Copeland J, Moritz T, et al. Saphenous vein graft patency 1 year after coronary artery bypass surgery and effects of antiplatelet therapy. Results of a Veterans Administration Cooperative Study. *Circulation* 1989;80:1190–1197.
9. Goldman S, Copeland J, Moritz T, et al. Long-term graft patency (3 years) after coronary artery surgery. Effects of aspirin: results of a VA Cooperative study. *Circulation* 1994;89:1138–1143.
10. Goldman S, Copeland J, Moritz T, et al. Starting aspirin therapy after operation. Effects on early graft patency. Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group. *Circulation* 1991;84:520–526.
11. Gavaghan TP, GebSKI V, Baron DW. Immediate postoperative aspirin improves vein graft patency early and late after coronary artery bypass graft surgery. A placebo-controlled, randomized study. *Circulation* 1991;83:1526–1533.
12. Eagle KA, Guyton RA, Davidoff R, et al. ACC/AHA 2004 guideline update for coronary artery bypass graft surgery: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1999 Guidelines for Coronary Artery Bypass Graft Surgery). *Circulation* 2004;110:e340–e437.
13. Stein PD, Schunemann HJ, Dalen JE, et al. Antithrombotic therapy in patients with saphenous vein and internal mammary artery bypass grafts: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004;126(3 Suppl):600S–608S.

Obrázek 3 Koncentrace močového metabolitu 11-dehydro-tromboxanu B₂ normalizovaná k hodnotě močového kreatininu. Signifikantního rozdílu bylo dosaženo až pátý pooperační den v porovnání s předoperační hodnotou. Data jsou vyjádřena jako medián s mezikvartilovým rozpětím.

14. Patrono C, Collier B, Dalen JE, et al. Platelet-active drugs: the relationships among dose, effectiveness, and side effects. *Chest* 2001;119(1 Suppl): 39S–63S.
15. Zimmermann N, Wenk A, Kim U, et al. Functional and biochemical evaluation of platelet aspirin resistance after coronary artery bypass surgery. *Circulation* 2003;108:542–547.
16. Zimmermann N, Kurt M, Wenk A, et al. Is cardiopulmonary bypass a reason for aspirin resistance after coronary artery bypass grafting? *Eur J Cardiothorac Surg* 2005;27:606–610.
17. Poston RS, Gu J, Brown JM, et al. Endothelial injury and acquired aspirin resistance as promoters of regional thrombin formation and early vein graft failure after coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006;131:122–130.
18. Bednar F, Osmancik P, Vanek T, et al. Platelet activity and aspirin efficacy after off-pump compared with on-pump coronary artery bypass surgery: results from the prospective randomized trial PRAGUE 11-Coronary Artery Bypass and REactivity of Thrombocytes (CABARET). *J Thorac Cardiovasc Surg* 2008;136:1054–1060.
19. Bednar F, Osmancik P, Hlavicka J, et al. Aspirin is insufficient in inhibition of platelet aggregation and thromboxane formation early after coronary artery bypass surgery. *J Thromb Thrombolysis* 2009;27:394–399.
20. Kempfert J, Anger K, Rastan A, et al. Postoperative development of aspirin resistance following coronary artery bypass. *Eur J Clin Invest* 2009;39: 769–774.
21. Sanioglu S, Tetik S, Sokullu O, et al. Aspirin resistance after CABG. *Thorac Cardiovasc Surg* 2009;57:281–285.
22. Michelson AD. Platelet function testing in cardiovascular diseases. *Circulation* 2004;110:e489–e493.
23. Catella-Lawson F, Reilly MP, Kapoor SC, et al. Cyclooxygenase inhibitors and the antiplatelet effects of aspirin. *N Engl J Med* 2001;345:1809–1817.
24. Weerasinghe A, Taylor KM. The platelet in cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1998;66:2145–2152.
25. Zimmermann N, Kurt M, Winter J, et al. Aspirin-induced platelet inhibition in patients undergoing cardiac surgery. *Platelets* 2007;18:528–534.
26. Muriithi EW, Belcher PR, Day SP, et al. Heparin-induced platelet dysfunction and cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 2000;69:1827–1832.
27. Krasopoulos G, Brister SJ, Beattie WS, et al. Aspirin “resistance” and risk of cardiovascular morbidity: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2008; 336:195–198.
28. Yilmaz MB, Balbay Y, Caldir V, et al. Late saphenous vein graft occlusion in patients with coronary bypass: possible role of aspirin resistance. *Thromb Res* 2005;115:25–29.
29. Bach J, Kammerer I, Isagro F, et al. The impact of intravenous aspirin administration on platelet aspirin resistance after on-pump coronary artery bypass surgery. *Platelets* 2009;20:150–157.
30. Gurbuz AT, Zia AA, Vuran AC, et al. Postoperative clopidogrel improves mid-term outcome after off-pump coronary artery bypass graft surgery: a prospective study. *Eur J Cardiothorac Surg* 2006;29:190–195.
31. Kulik A. Clopidogrel and Aspirin versus Aspirin Alone After Coronary Bypass Surgery: Results from The Clopidogrel After Surgery For Coronary Artery Disease (CASCADE) Randomized Controlled Trial. *AHA 2009, Late-Breaking Clinical Trials*, 50.
32. Fitzgerald GA, Reilly IA, Pedersen AK. The biochemical pharmacology of thromboxane synthase inhibition in man. *Circulation* 1985;72:1194–1201.