

Nieprawidłowa odpowiedź na kwas acetylosalicylowy – definicje i zasady postępowania w świetle poznanych czynników ryzyka

Irregular aspirin response – definitions, therapeutic approaches, and known risk factors

Marek Postuła^{1,2}, Agnieszka Kapłon-Cieślicka¹, Marek Rosiak¹, Krzysztof J. Filipiak¹

¹ I Katedra i Klinika Kardiologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny

² Katedra i Zakład Farmakologii Doświadczalnej i Klinicznej, Warszawski Uniwersytet Medyczny

Streszczenie

W ostatnich latach coraz więcej uwagi poświęca się zjawisku oporności na leki przeciwplatetkowe. Opornością na kwas acetylosalicylowy (ASA) nazywamy zaburzenia adhezji i agregacji wynikające z niepełnego zahamowania przez ASA syntezy tromboksanu A₂ (TXA₂). Potencjalne przyczyny aspirynooporności to: nieodpowiednia dawka, interakcje lekowe, różne polimorfizmy genetyczne, zwiększenie pozapłytkowej syntezy tromboksanu oraz zwiększony obrót płytek krwi. Laboratoryjne sposoby oceny odpowiedzi na ASA obejmują metody oparte na pomiarze stężenia TXA₂ oraz zależnej od niego funkcji płytek krwi. Obecnie nie ma jednak jednoznacznych wytycznych dotyczących oceny zjawiska oraz postępowania w celu poprawy rokowania, a osoby z chorobami układu sercowo-naczyniowego nie powinny mieć rutynowo wykonywanych testów oporności na ASA. Poniższy artykuł opisuje zjawisko oporności na ASA z uwzględnieniem definicji, częstości, diagnostyki oraz postępowania w razie jego wystąpienia.

Słowa kluczowe: kwas acetylosalicylowy, aspirynooporność

Abstract

The concept of antiplatelet drug 'resistance' or nonresponsiveness has received increasing attention over recent years. Aspirin resistance is defined as the inability of aspirin to reduce platelet production of thromboxane A₂ and thereby platelet activation and aggregation. Potential causes of aspirin resistance include inadequate dose, drug interactions, different genetic polymorphisms, upregulation of non-platelet sources of thromboxane biosynthesis, and increased platelet turnover. Laboratory methods used to detect aspirin resistance include those that measure thromboxane A₂ production and thromboxane A₂-dependent platelet function. However, since there is currently no standardised approach to the diagnosis and there are no proven effective treatments for aspirin resistance that improve outcome, patients with cardiovascular disease receiving aspirin should not be routinely tested for aspirin resistance. This review article provides a comprehensive overview of the aspirin resistance, discussing its definition, prevalence, diagnosis, and therapeutic approaches.

Key words: aspirin, aspirin resistance

Kardiol Pol 2008; 66: 10 (supl. 3): 326–331

Wprowadzenie

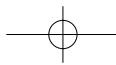
Stosowanie kwasu acetylosalicylowego (ang. *acetylsalicylic acid*, ASA) jest podstawowym elementem farmakoterapii choroby niedokrwiennej serca. Do roku 1988 opublikowano wyniki 25 kontrolowanych badań naukowych, których celem była ocena skuteczności terapii przeciwplatekowej, w szczególności zaś przyjmowania ASA, w ramach wtórnej prewencji lub leczenia zawału serca, udaru niedo-

krwiennego mózgu, przemijających ataków niedokrwienych ośrodkowego układu nerwowego (ang. *transient ischemic attack*, TIA) czy niestabilnej choroby niedokrwiennej serca. Kolejne lata przyniosły olbrzymi postęp w tej dziedzinie, co zaowocowało opublikowaniem do 2002 r. 287 badań z randomizacją na temat zastosowania ASA u ponad 135 tys. chorych. Otrzymane dane pozwoliły na rozszerzenie potencjalnych wskazań o grupę chorych ze sta-

Adres do korespondencji:

Marek Postuła, I Katedra i Klinika Kardiologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny, ul. Banacha 1A, 02-097 Warszawa, tel.: +48 502 138 257, e-mail: mpostula@amwaw.edu.pl





bilną postacią choroby niedokrwiennej serca, po zabiegach angioplastyki wieńcowej, pomostowaniu aortalno-wieńcowym czy z migotaniem przedsionków [1].

Terapia przeciwplatekowa, której podstawą jest ASA, stanowi obecnie niezbędny element prewencji wtórnej ostrych incydentów zakrzepowych w przebiegu chorób układu sercowo-naczyniowego. Całkowite zahamowanie cyklooksyzogenazy typu 1 (COX-1) następuje przy przewlekłym przyjmowaniu leku w dawce ≥ 75 mg/dobę, natomiast dawka 75–160 mg/dobę wydaje się optymalna, ponieważ redukcja ryzyka względnego po ASA maleje przy zastosowaniu zarówno dawek mniejszych, jak i większych. Korzyści z terapii ASA są niezależne od wieku, płci, występowania nadciśnienia tętniczego oraz cukrzycy, a stosowanie leków przeciwplatekowych u chorych ze stabilną postacią choroby wieńcowej powoduje 25–30% redukcję ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych, obejmujących zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz zawał serca i udar mózgu niezakończone zgonem. W populacji chorych z niestabilną chorobą wieńcową redukcja ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych pod wpływem leczenia przeciwplatekowego sięga 46% [1]. Jednak u części chorych pomimo profilaktycznego przyjmowania ASA występują powikłania zakrzepowe. W piśmiennictwie dostępnym jest coraz więcej danych sugerujących związek pomiędzy zwiększoną częstością zdarzeń sercowo-naczyniowych a niedostatecznym zahamowaniem aktywności płytek krwi przez ASA, ocenianym w badaniach laboratoryjnych, a określonym mianem aspirynooporności [2].

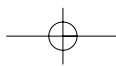
Definicje zjawiska oporności na kwas acetylosalicylowy

W ostatnich latach coraz więcej uwagi poświęca się zmienności osobniczej dotyczącej stopnia zahamowania aktywności płytek krwi pod wpływem ASA. Już w 1966 r. Armand J. Quick zaobserwował w grupie chorych różne wydłużenie czasu krwawienia po podaniu takiej samej dawki ASA. W 1978 r. Mehta i wsp. stwierdzili u 30% osób z chorobą niedokrwinną serca prawidłową agregację płytek krwi pomimo stosowania ASA [3]. Wzrost zainteresowania tym zagadnieniem rozpoczął się wraz z opublikowaniem pracy dotyczącej nieprawidłowej odpowiedzi na ASA, z której wynikało, że pomimo terapii ASA u 42% chorych zakwalifikowanych do operacji pomostowania aortalno-wieńcowego stwierdzono normalny czas krwawienia, w porównaniu z 40% osób w grupie kontrolnej [4]. Jak wynika z dotychczas przeprowadzonych badań, częstość braku odpowiedzi na ASA ocenianej różnymi metodami laboratoryjnymi w populacjach osób z chorobami układu sercowo-naczyniowego waha się od 0,4 do 83% [5–9].

Wieloletnie doświadczenia dotyczące zagadnienia oporności na ASA nadal nie przyniosły jednoznacznej i uniwersalnej definicji tego zjawiska. Próbę określenia oporności na przeciwplatekowe działanie ASA podjął w ostatnich latach Patrono [10]. Obecnie wyróżnia się kliniczną

aspirynooporność, która opiera się na badaniach epidemiologicznych dotyczących skuteczności przeciwplatekowego działania ASA. Terminem tym określa się sytuację, gdy przyjmowanie ASA nie przyczynia się do zmniejszenia ryzyka wystąpienia epizodu ostrego niedokrwienia spowodowanego powstaniem zakrzepu w świetle naczynia u osób z chorobą naczyniową. Ten typ nieprawidłowej odpowiedzi na ASA może być rozpatrywany wyłącznie retrospektywnie. Bardziej złożona definicja dotyczy tak zwanej biochemicznej aspirynooporności i związana jest z właściwościami farmakologicznymi oraz spodziewanym efektem biologicznym, w tym zahamowaniem agregacji płytek, po podaniu ASA. Z biochemiczną opornością na ASA mamy do czynienia wtedy, gdy przyjmowanie ASA nie powoduje spodziewanego efektu w jednym lub kilku testach laboratoryjnych określających funkcję płytek. Do oceny biologicznej aktywności ASA służy oszacowanie długości czasu krwawienia oraz stopnia zahamowania agregacji płytek krwi. Przetrwiała agregacja płytek krwi w obecności ASA może być wynikiem aktywacji płytek krwi niezależnej od tromboksanu A_2 (TXA₂). Na podstawie właściwości farmakologicznych z biochemiczną opornością mamy do czynienia w razie braku zahamowania syntezy TXA₂, co jest wyrazem prawidłowej aktywności COX-1 [11].

Weber i wsp. zaproponowali farmakologiczny podział nieprawidłowej odpowiedzi na ASA na trzy podtypy, które wyróżniono na podstawie jednoczesnych pomiarów syntezy TXA₂ oraz zależnej od kolagenu agregacji płytek krwi w tej samej próbce krwi po podaniu uczestnikom badania 100 mg ASA doustnie oraz ponownie po dodaniu do badanej próbki krwi 100 μ M ASA [12]. **Typem I** oporności nazwano brak skuteczności ASA ocenianej *in vivo* po doustnej dawce ASA, natomiast w testach *in vitro* obserwowano zahamowanie tych procesów. Ten typ aspirynooporności określono mianem oporności farmakokinetycznej. Wśród potencjalnych przyczyn wymienia się zmienność farmakokinetyki leku przyjmowanego w niskich dawkach lub też nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich [13]. Inną przyczyną tego typu oporności może być interakcja ASA z niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi, wśród których wymienia się te najczęściej stosowane z punktu widzenia farmakoepidemiologii: ibuprofen, indometacynę oraz naproksen [14]. Za **typ II** uznano oporność farmakodynamiczną, którą rozpoznawano w przypadku braku zahamowania syntezy TXA₂ oraz agregacji zależnej od kolagenu zarówno w badaniach *in vivo*, jak i *in vitro* po dodaniu ASA do próbki krwi. Za ten typ oporności może odpowiadać zwiększona ekspresja COX-2 w obrębie płytek, która jest mniej wrażliwa na ASA. Uważa się, że ten rodzaj nieprawidłowej odpowiedzi na ASA może występować w sytuacji zwiększonego obrotu płytek krwi, między innymi u chorych po operacji pomostowania aortalno-wieńcowego [6]. Kolejnym – **III typem** jest pseudoaspirynooporność. Określa się tak sytuację, gdy w badaniach *in vivo* obserwujemy zahamowanie produkcji TXA₂, natomiast dodanie ASA *in vitro* nie zwiększa stop-



nia zahamowania tej syntezy przy jednocześnie prawidłowej agregacji płytek zależnej od kolagenu. Przy prawidłowej farmakodynamicznej odpowiedzi na ASA, za ten typ oporności być może odpowiadają mechanizmy niezależne od działania ASA, takie jak zwiększona wrażliwość płytek na agonistów (kolagen, ADP) oraz występowanie alternatywnych szlaków aktywacji płytek [12].

Mechanizmy rozwoju upośledzonej odpowiedzi na kwas acetylosalicylowy i główne metody jej oznaczania

Podobnie jak w przypadku definicji samego zjawiska, wątpliwości dotyczą mechanizmów odpowiedzialnych za rozwój oporności na przeciwplatekowe działanie ASA. Z pewnością mamy jednak do czynienia z całym łańcuchem zdarzeń, którego końcowym efektem jest wzmożona aktywacja płytek krwi oraz upośledzona odpowiedź na ASA

Tabela I. Potencjalne przyczyny i czynniki ryzyka nieprawidłowej odpowiedzi na ASA

Potencjalne przyczyny upośledzonej odpowiedzi na ASA
<p>Zmniejszenie biodostępności:</p> <ol style="list-style-type: none"> nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich nieodpowiednia dawka zaburzenia wchłaniania lub zwiększony metabolizm <p>Zaburzone wiązanie z COX-1:</p> <ol style="list-style-type: none"> jednoczesne przyjmowanie niektórych NLPZ (ibuprofen, indometacyna, naproksen) <p>Alternatywne szlaki syntezy TXA₂:</p> <ol style="list-style-type: none"> COX-2 obecny w makrofagach/monocytach oraz komórkach śródbłonka <p>Alternatywne szlaki aktywacji płytek krwi:</p> <ol style="list-style-type: none"> interakcja między erytrocytami, aktywacja płytek w odpowiedzi na kolagen, ADP, serotoninę, trombinę zwiększona wrażliwość na kolagen i ADP aktywacja płytek zależna od izoprostanoidów <p>Zwiększony obrót płytek krwi</p> <p>Aktywacja płytek zależna od katecholamin (stres, wysiłek fizyczny)</p> <p>Polimorfizmy genetyczne:</p> <ol style="list-style-type: none"> polimorfizmy COX-1, COX-2, syntetazy TXA₂ polimorfizmy receptorów glikoproteinowych Ia/IIa, Ib/V/IX, IIb/IIIa, receptorów dla kolagenu i czynnika von Willebranda polimorfizmy receptora GP IIb/IIIa (PIA2) <p>Oslabienie działania ASA w trakcie długotrwałej terapii</p>
Czynniki ryzyka nieprawidłowej odpowiedzi na ASA
<ol style="list-style-type: none"> pleć żeńska podeszły wiek otyłość nikotynizm cukrzyca nadciśnienie tętnicze niewydolność serca zaburzenia lipidowe – hipercholesterolemia wysiłek fizyczny ostry zespół wieńcowy stan po operacji pomostowania aortalno-wieńcowego stan po zabiegu angioplastyki wieńcowej

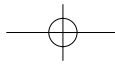
NLPZ – niesteroidowe leki przeciwzapalne; pozostałe skróty w tekście

(Tabela I). Potencjalne przyczyny braku skuteczności działania ASA można podzielić ze względu na mechanizm na dwie grupy: farmakokinetyczne oraz farmakodynamiczne. Czynniki farmakokinetyczne nieprawidłowej odpowiedzi na ASA związane są z brakiem przestrzegania zaleceń lekarskich, niewłaściwą dawką, postacią leku oraz potencjalnymi interakcjami z innymi inhibitorami cyklooksygenazy. Przyczyny farmakodynamiczne powodują brak pełnego zahamowania aktywności cyklooksygenazy pomimo odpowiedniego stężenia ASA w osoczu. W tej grupie wymienia się głównie zwiększony obrót płytek krwi, międzykomórkowe przemiany prekursorów prostaglandyn, zmienności genetyczne oraz potencjalne interakcje z innymi inhibitorami cyklooksygenazy. Ten rodzaj oporności wynika zatem przede wszystkim ze zmian konformacyjnych w obrębie miejsca docelowego działania ASA, jakim jest COX-1 [10, 12, 15, 16].

Z dotychczasowych obserwacji wynika, że brak lub też zmniejszenie skuteczności ASA w odniesieniu do zahamowania aktywności COX-1 oraz produkcji TXA₂ nie zawsze jest wynikiem prawdziwej oporności. Postuluje się, że w niektórych sytuacjach klinicznych mamy do czynienia z modyfikowalnymi czynnikami, które mogą mieć wpływ na właściwości farmakologiczne ASA. Wśród czynników odgrywających najważniejszą rolę w uzyskaniu spodziewanego stopnia zahamowania funkcji płytek krwi oraz efektu klinicznego wymienia się nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich dotyczących regularnego i codziennego przyjmowania ASA, nieodpowiednią dawkę ASA oraz przyjmowanie leku co 2.–3. dzień. Według niektórych doniesień do 40% osób z chorobami układu sercowo-naczyniowego nie przestrzega zaleceń lekarskich dotyczących regularnego przyjmowania odpowiednich dawek ASA [10, 13, 16].

Istnieje wiele koncepcji dotyczących mechanizmów odpowiedzialnych za powstanie zjawiska aspirynooporności, dlatego też wydaje się, że pewną rolę w występowaniu nieprawidłowej odpowiedzi na ASA mogą mieć sytuacje kliniczne prowadzące do zwiększonej aktywacji płytek krwi. Wśród najczęściej wymienianych znajdują się: pleć żeńska, zaawansowany wiek, cukrzyca, hipercholesterolemia oraz otyłość [5, 10, 13, 16]. Wykazano też, że zwiększona aktywność płytek i nieprawidłowa ich odpowiedź na leczenie przeciwplatekowe występują u chorych w okresie pooperacyjnym po zabiegu pomostowania aortalno-wieńcowego, po zabiegu przeszłonej angioplastyki wieńcowej oraz w ostrej fazie zawału serca. Jest wiele dowodów przemawiających za związkiem między nadreaktywnością płytek krwi a występowaniem czynników ryzyka choroby niedokrwiennej, takich jak: nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, hipercholesterolemia czy nikotynizm. Zwiększoną częstość nieprawidłowej odpowiedzi na ASA wykazano także w populacji chorych z niewydolnością serca [6, 10, 11, 16].

Podstawowym pytaniem pozostaje sam sposób laboratoryjnej oceny odpowiedzi na ASA. W ostatnich latach zaobserwowano gwałtowny rozwój specjalistycznych me-



tod laboratoryjnych pozwalających na ocenę skuteczności przeciwplatekowego działania ASA. „Złotym standardem” oceny funkcji płytek nadal pozostaje agregometria optyczna, która została opisana w 1962 r. niezależnie przez Borna oraz O'Briena. Do monitorowania aktywacji płytek krwi wykorzystywany jest także pomiar stężenia białek, które uwalniane są z ziarnistości płytkowych w odpowiedzi na ich pobudzenie takie jak beta-tromboglobulina oraz płytkowy czynnik 4 (PF 4). Do innych substancji uwalnianych w procesie aktywacji płytek krwi należy ADP, serotonina oraz P-selektyna [18].

Wśród metod zalecanych do oceny stopnia reaktywności płytek niedawno opublikowany konsensus Grupy Roboczej Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego ds. aspirynooporności wymienia specyficzne testy oceniające efekt działania ASA, takie jak metody agregometryczne, w tym agregometrię impedancyjną, agregometrię optyczną oraz aparat przyłóżkowy VerifyNow. Zalecenie to sformułowano w sposób następujący: „Dla oceny efektu działania ASA zaleca się wykonanie agregacji wywołanej kwasem arachidonowym i oceny stężenia tromboksanu B₂ (TXB₂) w surowicy lub w supernatancie po agregacji z możliwością dodania ASA *in vitro*” [15].

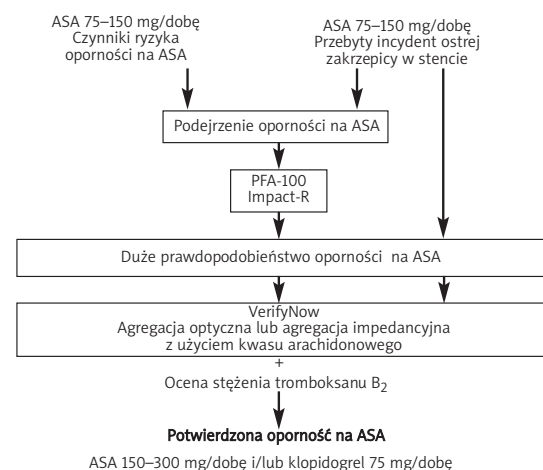
Do głównych ograniczeń przydatności agregometrii w codziennej praktyce klinicznej należą złożoność czynności przedanalizacyjnych, takich jak odpowiednie pobranie materiału, przygotowanie bogatopłytkowego osocza, jego inkubacja z agonistami w określonej temperaturze, oraz doświadczenie personelu. Warto również podkreślić, że warunki panujące w trakcie oznaczenia odbiegają od fizjologicznych: w agregometrze, w odróżnieniu od naczyń tętniczych, panują małe siły ścinające oraz brak przepływu, pominięty zostaje udział erytrocytów w hemostazie pierwotnej, a cytrynianu sodu użyty jako środek antykoagulacyjny chelatuje zjonizowany wapń, co obniża jego stężenie we krwi pobranej do badania i w konsekwencji zawyża pozytywny efekt działania ASA. Zaletą pozostaje dobra dostępność i przystępny koszt oznaczenia. Tromboksan B₂ jest głównym metabolitem płytkowego TXA₂ w surowicy. Uważa się, że stężenie jego stabilnej pochodnej 11-dehydro-tromboksanu B₂ (11-dTXB₂) w moczu odzwierciedla poziom aktywacji płytek i maleje w wyniku skutecznego działania ASA. Pomiar tego metabolitu cechuje się wysoką skutecznością w diagnostyce upośledzonej odpowiedzi na ASA i zgodnością z najczęściej stosowaną metodą agregometrii optycznej. Wydaje się jednak, że w praktyce klinicznej najbardziej przydatne mogą okazać się metody „przyłóżkowe”, takie jak analizator PFA-100 czy VerifyNow. Wynika to przede wszystkim z łatwości obsługi tych urządzeń oraz szybkiego uzyskania wyniku oznaczeń. Należy również pamiętać o ograniczeniach wymienionych metod [17–19]. Na Rycinie 1. zaproponowano przykładowy schemat postępowania z chorymi, u których podejrzewa się nieprawidłową odpowiedź na ASA.

Zasady postępowania w razie podejrzenia nieprawidłowej odpowiedzi na kwas acetylosalicylowy

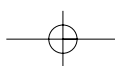
Zgodnie ze stanowiskiem Grupy Roboczej przy Sekcji Interwencji Sercowo-Naczyniowych Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego obecnie nie istnieją jednoznaczne wskazania do monitorowania terapii ASA za pomocą dostępnych metod oceny funkcji płytek. W razie zaistnienia podejrzenia braku skuteczności ASA chorzy powinni być kierowani do ośrodków, które mają doświadczenie w wykonywaniu oznaczeń oraz postępowaniu w takiej sytuacji [15].

Biorąc pod uwagę fakt, że upośledzenie odpowiedzi na ASA zależy najprawdopodobniej od wielu czynników, postępowanie w sytuacji podejrzenia tego zjawiska powinno być skierowane na wiele potencjalnie odwracalnych przyczyn. Jednym z podstawowych elementów takiej strategii powinna być oczywiście modyfikacja znanych czynników ryzyka rozwoju oporności na ASA (Tabela I). Zalecenia te powinny obejmować przede wszystkim osoby z cukrzycą, otyłością, niewydolnością serca, nadciśnieniem tętniczym oraz zaburzeniami gospodarki lipidowej czy palące papierosy. W świetle dotychczasowych doniesień prawidłowa kontrola glikemii, przebiegu niewydolności serca i odpowiednie leczenie współistniejących stanów zapalnych może istotnie poprawiać odpowiedź na ASA. Jednocześnie należy pamiętać, aby w każdym przypadku podejrzenia nieprawidłowej odpowiedzi na ASA ocenić stosowanie się do zaleceń lekarskich dotyczących regularnego przyjmowania zapisanej dawki ASA oraz informować chorych o korzyściach wynikających z przyjmowania odpowiedniego leczenia przeciwplatekowego.

Jak wynika z danych dotyczących oceny funkcji płytek za pomocą testów laboratoryjnych *ex vivo*, zmienność odpowiedzi na ASA może wynikać z szerokiego zakresu stosowanych dawek (75–325 mg), a częstość zjawiska może się



Rycina 1. Proponowany schemat postępowania u chorych z podejrzeniem oporności na ASA



zmniejszać wraz ze wzrostem dawki [9, 20]. Dotychczasowe badania wykazały, że podawanie ASA w dobowej dawce 80–325 mg skutecznie hamuje ok. 95% aktywności COX-1, natomiast nie stwierdzono dodatkowego efektu przeciwplateletowego podawania wyższych dawek [21]. W badaniach przeprowadzonych *ex vivo* zauważono jednak związek pomiędzy częstością występowania biochemicznej oporności na ASA a stosowaną dawką. Zwiększenie dobowej dawki z 325 mg do 1300 mg powodowało zmniejszenie szacowanej częstości zjawiska z 25 do 8% [22]. Postuluje się, że dodatkowy efekt przeciwplateletowy obserwowany podczas stosowania wyższych dawek może wynikać z zahamowania aktywności COX-2. Jak już wspomniano, zahamowanie powyżej 95% aktywności COX-1 występuje przy dawce ASA nieprzekraczającej 325 mg/dobę, natomiast do zahamowania aktywności COX-2 wymagane są dawki większe – od 500 mg/dobę [21]. Prostaglandyna H₂, która powstaje z kwasu arachidonowego pod wpływem aktywności enzymatycznej COX-2, może zostać „przetransportowana” do płytek i ulec przemianie do TXA₂ bez udziału COX-1. Prawdopodobnie wyższe dawki ASA powodują zahamowanie obydwu izoform cyklooksygenazy. Wykazano również, że podanie ASA w dawce powyżej 500 mg/dobę może zapobiegać interakcji pomiędzy erytrocytami oraz płytkami krwi i aktywacji tych ostatnich [23]. W badaniach dotyczących oporności na ASA przy użyciu agregometrii oraz oceny stężenia metabolitów TXA₂ również zauważono zmienność częstości zjawiska w zależności od dawki [24]. Nie ma jednak jednoznacznych danych wskazujących na zwiększone korzyści wynikające ze stosowania ASA w dawce przekraczającej 325 mg/dobę, a dawki wynoszące 75–150 mg/dobę wykazują podobną efektywność do wyższych dawek w grupie chorych otrzymujących ASA w ramach prewencji wtórnej [1]. Należy podkreślić, że do tej pory nie przeprowadzono dużego badania z randomizacją, którego celem byłoby bezpośrednie porównanie skuteczności różnych dawek ASA. Pojawiają się jednak doniesienia, że zwiększenie dobowej dawki ASA u chorych z niedostatecznie zahamowaną funkcją płytek ocenianą za pomocą analizatora PFA-100 może prowadzić do przewyciężenia aspirynooporności [9, 25–28]. W grupie 212 chorych po zawale serca zwiększenie dawki ASA ze 100 do 300 mg/dobę powodowało zmniejszenie odsetka chorych z opornością na ASA z 18,4 do 1,4% [46]. W przeprowadzonym przez Hovens i wsp. przeglądzie systematycznym częstość występowania oporności na ASA w badaniach, w których dawka ASA wynosiła <100 mg/dobę, była istotnie większa niż w badaniach z dawką ASA >300 mg/dobę (36 vs 19%; *p* < 0,0001) [9]. Istnieje zatem możliwość, że zwiększenie dawki ASA może – przynajmniej w części przypadków – niedostatecznej odpowiedzi na lek, niezwiązanych z polimorfizmami genetycznymi – powodować przywrócenie prawidłowej odpowiedzi płytek krwi na przeciwagregacyjne działanie ASA.

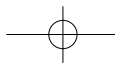
Wydaje się jednak, że u chorych z zaawansowanym procesem miażdżycowym i powtarzającymi się pomimo przewlekłego leczenia przeciwplateletowego incydentami za-

krzepowymi wykonanie oznaczenia funkcji płytek krwi może być uzasadnione. Wyniki dotychczas przeprowadzonych badań klinicznych z zastosowaniem analizatorów „przytóżkowych” budzą nadzieje na możliwość indywidualizacji leczenia przeciwplateletowego u osób z chorobą niedokrwinną serca. Jak już wspomniano, zwiększenie dawki ASA pozwala na „przewyciężenie” nieprawidłowej odpowiedzi na ASA, a dotyczy to w szczególności chorych z ostrymi zespołami wieńcowymi lub współistniejącymi stanami zapalnymi czy infekcjami. Postuluje się, że w populacji osób z chorobą niedokrwinną serca, w której stwierdzono upośledzoną odpowiedź płytek krwi na ASA, może występować zwiększona wrażliwość na inne substancje o właściwościach pobudzających ich funkcję. Potwierdzeniem tej teorii mogą być prace, w których obserwowano wzrost aktywacji płytek w odpowiedzi na adenosynodifosforan (ADP). Z tego względu w przypadku upośledzonej odpowiedzi na ASA, poza zwiększaniem jego dawki, można w wybranych sytuacjach klinicznych rozważyć dołączenie leku przeciwplateletowego o odmiennym mechanizmie działania, do których należy pochodna tienopirydyny – kłopidogrel. Zasadność takiego postępowania potwierdzają wyniki dotychczas przeprowadzonych badań klinicznych [29–32]. Natomiast w grupie chorych poddawanych zabiegowi przeszłokrojnej angioplastyki wieńcowej korzystne może być dodanie do terapii inhibitora fosfodiesterazy typu 3 – cilostazolu [33]. Podobne wyniki pochodzą z badania przeprowadzonego w populacji chorych po przebytym TIA lub niewielkim udarze niedokrwinnym mózgu, w którym wykazano dodatkowe korzyści z jednoczesnego stosowania dipirydamolu oraz ASA [34].

W ośrodku, w którym pracują autorzy, analizator PFA-100 wykorzystywany jest *m.in.* do przesiewowej oceny odpowiedzi na ASA w populacjach chorych z licznymi czynnikami ryzyka oporności na ASA oraz z wywiadem ostrej zakrzepicy w stencie lub wczesnej restenozy. Ponadto do oceny reaktywności płytek krwi stosuje się analizator VerifyNow oraz Cone and Platelet Analyzer Impact-R. Stosowany w naszym ośrodku chemat postępowania w razie podejrzenia upośledzonej odpowiedzi na ASA, którego celem jest ocena funkcji płytek, zilustrowano na Rycinie 1.

Podsumowanie

Złożony problem, jakim niewątpliwie jest upośledzona odpowiedź na ASA, nadal niesie ze sobą wiele pytań. Przede wszystkim należałoby wypracować jednoznaczne stanowisko w sprawie definicji samego zjawiska. Warto zaznaczyć w tym miejscu, że najnowsze zalecenia Grupy Roboczej powołanej przy Sekcji Interwencji Sercowo-Naczyniowych Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego nie rekomendują używania terminu „aspirynooporność”. Podobnie jak powyżej, w dokumencie tym przywołane zostały dwa typy oporności na ASA: oporność farmakodynamiczna oraz oporność farmakokinetyczna. Ze względu na to rozgraniczenie, zdaniem Grupy Roboczej, w razie podejrzenia oporności farmakokinetycz-



nej zaleca się używać raczej określenia „niepełna odpowiedź na leczenie przeciwplatetkowe” lub „podwyższona reaktywność płytek pomimo leczenia”. Termin „oporność na ASA” powinien zaś zostać zarezerwowany wyłącznie dla przypadków nieprawidłowej odpowiedzi na ASA potwierdzonej w badaniu czynnościowym (agregacji) lub badaniu biochemicznym (osoczowe stężenie TXB₂). Osobnym problemem pozostaje schemat postępowania z chorymi, u których podejrzewamy niepełną odpowiedź na leczenie przeciwplatetkowe. Wydaje się, że poza samą oceną zjawiska, to zagadnienie odgrywa obecnie najważniejszą rolę.

Piśmiennictwo

1. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002; 324: 71-86.
2. Krasopoulos G, Brister SJ, Beattie WS, et al. Aspirin 'resistance' and risk of cardiovascular morbidity: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2008; 336: 195-8.
3. Mehta J, Mehta P, Burger C, Pepine CJ. Platelet aggregation studies in coronary artery disease. *Atherosclerosis* 1978; 31: 169-75.
4. Buchanan MR, Brister SJ. Individual variation in the effects of ASA on platelet function: Implications for use of ASA clinically. *Can J Cardiol* 1995; 11: 221-7.
5. Gum PA, Kottke-Marchant K, Poggio E, et al. Profile and prevalence of aspirin resistance in patients with cardiovascular disease. *Am J Cardiol* 2001; 88: 230-35.
6. Zimmermann N, Wenk A, Kim U, et al. Functional and biochemical evaluation of platelet aspirin resistance after coronary artery bypass surgery. *Circulation* 2003; 108: 542-7.
7. Borna C, Lazarowski E, van Heusden C, et al. Resistance to aspirin is increased by ST-elevation myocardial infarction and correlates with adenosine diphosphate levels. *Thromb J* 2005; 3: 10-9.
8. Tantry US, Bliden KP, Gurbel PA. Overestimation of platelet aspirin resistance detection by thrombelastograph platelet mapping and validation by conventional aggregometry using arachidonic acid stimulation. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 1705-9.
9. Hovens MM, Snoep JD, Eikenboom JC, et al. Prevalence of persistent platelet reactivity despite use of aspirin: a systematic review. *Am Heart J* 2007; 153: 175-81.
10. Patrono C. Aspirin resistance: definition, mechanism and clinical read-outs. *J Thromb Haemost* 2003; 1: 1710-3.
11. Eikelboom JW, Hirsh J, Weitz JI, et al. Aspirin resistant thromboxane biosynthesis and the risk of myocardial infarction, stroke, or cardiovascular death in patients at high risk for cardiovascular events. *Circulation* 2002; 105: 1650-5.
12. Weber AA, Przytulski B, Schanz A, et al. Towards a definition of aspirin resistance: a typological approach. *Platelets* 2002; 13: 37-40.
13. Schwartz KA, Schwartz DE, Ghosheh K, et al. Compliance as a critical consideration in patients who appear to be resistant to aspirin after healing of myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2005; 95: 973-5.
14. Catella-Lawson F, Reilly MP, Kapoor SC, et al. Cyclooxygenase inhibitors and the antiplatelet effects of aspirin. *N Engl J Med* 2001; 345: 1809-17.
15. Kuliczkowski W, Witkowski A, Watala C, et al. Resistance to oral antiplatelet drugs – a Position Paper of the Working Group on antiplatelet drug resistance appointed by the Section of Cardiovascular Interventions of the Polish Cardiac Society. *Kardiol Pol* 2008; 66: 470-6.
16. Lordkipanidze M, Pharand C, Palisaitis DA, et al. Aspirin resistance: truth or dare. *Pharmacol Ther* 2006; 112: 733-43.
17. Harisson P. Platelet function analysis. *Blood Reviews* 2005; 19: 111-23.
18. Jilma B, Fuchs I. Aspirin. Methods to assess aspirin resistance. *J Thromb Haemost* 2004; 2: 337-8.
19. Gurbel PA, Becker RC, Mann KG, et al. Platelet function monitoring in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: 1822-34.
20. Lee PY, Chen WH, Ng W, et al. Low-dose aspirin increases aspirin resistance in patients with coronary artery disease. *Am J Med* 2005; 118: 723-7.
21. Patrono C, Collier B, Dalen JE, et al. Platelet-active drugs: the relationships among dose, effectiveness, and side effects. *Chest* 2001; 119: 39-63.
22. Helgason CM, Bolin KM, Hoff JA, et al. Development of aspirin resistance in persons with previous ischemic stroke. *Stroke* 1994; 25: 2331-6.
23. Santos MT, Valles J, Aznar J, et al. Prothrombotic effects of erythrocytes on platelet reactivity. Reduction by aspirin. *Circulation* 1997; 95: 63-8.
24. Hart RG, Leonard AD, Talbert RL, et al. Aspirin dosage and thromboxane synthesis in patients with vascular disease. *Pharmacotherapy* 2003; 23: 579-84.
25. Abaci A, Yilmaz Y, Caliskan M, et al. Effect of increasing doses of aspirin on platelet function as measured by PFA-100 in patients with diabetes. *Thromb Res* 2005; 116: 465-70.
26. Takahashi S, Ushida M, Komine R, et al. Increased basal platelet activity, plasma adiponectin levels, and diabetes mellitus are associated with poor platelet responsiveness to in vitro effect of aspirin. *Thromb Res* 2007; 119: 517-24.
27. Alberts MJ, Bergman DL, Molner E, et al. Antiplatelet effect of aspirin in patients with cerebrovascular disease. *Stroke* 2004; 35: 175-8.
28. von Pape KW, Strupp G, Bonzel T, et al. Effect of compliance and dosage adaptation of long term aspirin on platelet function with PFA-100 in patients after myocardial infarction. *Thromb Haemost* 2005; 94: 889-91.
29. Chen ZM, Jiang LX, Chen YP, et al. COMMIT (Clopidogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction Trial) Collaborative Group. Addition of clopidogrel to aspirin in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 1607-21.
30. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, et al. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2001; 345: 494-502.
31. Mehta SR, Yusuf S, Peters RJ, et al. Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events trial (CURE) Investigators. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. *Lancet* 2001; 358: 527-33.
32. Steinhilber SR, Berger PB, Mann JT, et al. CREDO Investigators. Clopidogrel for the Reduction of Events During Observation. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288: 2411-20.
33. Douglas JS Jr., Holmes DR Jr., Kereiakes DJ, et al. Cilostazol for Restenosis Trial (CREST) Investigators. Coronary stent restenosis in patients treated with cilostazol. *Circulation* 2005; 112: 2826-32.
34. Halkes PH, van Gijn J, Kappelle LJ, et al. Aspirin plus dipyridamole versus aspirin alone after cerebral ischaemia of arterial origin (ESPRIT): randomised controlled trial. *Lancet* 2006; 367: 1665-73.