

Resistance to acetylsalicylic acid — pathophysiology and clinical implications

Oporność na kwas acetylosalicylowy — patomechanizm i implikacje kliniczno-terapeutyczne

Adrian Doroszko, Katarzyna Podgórska, Katarzyna Drożdż, Andrzej Szuba

Department of Internal, Occupational Medicine and Hypertension, Silesian Piasts' University of Medicine in Wrocław, Poland (Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Zawodowych i Nadciśnienia Tętniczego Akademii Medycznej we Wrocławiu)

Abstract

Cardiovascular diseases are the most common cause of morbidity and mortality. Acetylsalicylic acid (ASA) is an effective antiplatelet drug which decreases the risk of myocardial infarction, stroke and sudden death by 25% in groups with higher cardiovascular risk. The high efficacy of ASA in primary and secondary prevention of cardiovascular events might be diminished in cases of ASA resistance, as reported in 5–45% of patients. Acetylsalicylic acid resistance is diagnosed by clinical symptoms (thrombotic event during ASA therapy) or markers of platelet aggregation. Small observational have studies revealed higher cardiovascular risk in populations with ASA resistance. Beyond incomplete inhibition of COX-1, mechanisms of ASA resistance are still not well known. Duration of therapy, lack of compliance and drug interactions are considered as possible factors in the development of ASA resistance. Our review describes all known mechanisms of ASA resistance and their clinical consequences. We have also pointed out the need for the development of universally accepted diagnostic criteria and screening guidelines for ASA resistance.

Key words: ASA resistance, acetylsalicylic acid, cyclooxygenase, thromboxane, cardiovascular diseases

Streszczenie

Choroby układu sercowo-naczyniowego są jedną z najczęstszych przyczyn zgonów i długotrwałej niepełnosprawności. Kwas acetylosalicylowy to bardzo skuteczny lek przeciwplateletowy, zmniejszający ryzyko zawału serca, udaru mózgu i zgonu o około 25% w grupie osób, u których ryzyko sercowo-naczyniowe jest zwiększone. Wyniki badań klinicznych jednoznacznie wskazują na wysoką skuteczność kwasu acetylosalicylowego w profilaktyce pierwotnej i wtórnej incydentów sercowo-naczyniowych, jednakże oporność na ten związek wynosi według różnych szacunków 5–45%. Oporność na kwas acetylosalicylowy jest definiowana na podstawie objawów klinicznych (incydent zakrzepowy podczas jego stosowania), jak również za pomocą wielu wskaźników właściwości agregacyjnych płytek. Małe badania obserwacyjne wskazują na istnienie zwiększonego ryzyka sercowo-naczyniowego w subpopulacji osób, u których występuje oporność na kwas acetylosalicylowy. Dotychczas nie poznano w pełni dokładnego mechanizmu oporności, a poza niepełną inhibicją cyklooksygenazy i uwzględnia się także czas trwania terapii, współpracę ze strony pacjenta, przyjmowanie równocześnie innych niesteroidowych leków przeciwzapalnych. W pracy przedstawiono wszystkie znane mechanizmy prowadzące do oporności na kwas acetylosalicylowy oraz konsekwencje kliniczne tego zjawiska. Zwrócono rów-

Address for correspondence (Adres do korespondencji):

lek. Adrian Doroszko
Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Zawodowych i Nadciśnienia Tętniczego AM
ul. Pasteura 4, 50–367 Wrocław
Tel. +48 (71) 784 25 28; fax: +48 (71) 784 09 54
e-mail: fruggles@wp.pl

nież uwagę na brak jednoznacznych kryteriów określających tę oporność, a także zaleceń wskazujących, w jakim przypadku i kiedy należy przeprowadzić diagnostykę w tym kierunku.

Słowa kluczowe: oporność, kwas acetylosalicylowy, cyklooksygenaza, tromboksan, choroby układu sercowo-naczyniowego

Acta Angiol 2008; 14: 79–87

Introduction

Cardiovascular diseases are the leading cause of morbidity and mortality. Acetylsalicylic acid (ASA) is an effective antiplatelet drug which decreases myocardial infarction, stroke and mortality risk by 25% in high cardiovascular risk groups [1].

Acetylsalicylic acid resistance is diagnosed by clinical symptoms (thrombotic event during ASA therapy) or markers of platelet aggregation.

Clinical trials indicate high ASA efficacy in primary and secondary prevention, yet ASA resistance is reported in 5–45% of patients [2–7].

Measurements of bleeding time, aggregation parameters and COX-TXB₂ pathway's final metabolites in urine indicate a significant variety of response to ASA. Small observational studies have revealed higher cardiovascular risk in populations with ASA resistance.

Many resistance mechanisms can be explained by pharmacokinetics and pharmacodynamics. Since none of the ASA resistance laboratory tests is supported by clinical observations, routine tests cannot be recommended [8].

Due to the lack of strong criteria or any established diagnostic method, the frequency of aspirin resistance is difficult to estimate.

Acetylsalicylic acid sensitivity tests

Acetylsalicylic acid sensitivity can be tested by platelet aggregation response to arachidonate, adrenaline or collagen (also as capillary PFA-100 method). Response to stronger proaggregatory factors like thrombin is less COX-dependent and remains correct.

Since inhibition of cyclooxygenase (COX-1) activity is the main mechanism of ASA anti-aggregatory action, measurement of thromboxane A₂ (TXA₂) and its metabolite (TXB₂) has been suggested to diagnose ASA resistance. There are a few studies on the prevalence of ASA resistance based on TXB₂ measurements in serum which have shown a low prevalence of ASA resistance.

11-dehydro-TXB₂ measurements in urine estimate TX production not only in platelets, but also in other tissues. For this reason it is not a good marker of residual TX synthesis by platelets after COX inhibition with

Wstęp

Choroby układu sercowo-naczyniowego są jedną z najczęstszych przyczyn zgonów i chorobowości. Kwas acetylosalicylowy jest bardzo skutecznym lekiem przeciwplateletowym, zmniejszającym ryzyko zawału serca, udaru mózgu i zgonu o około 25% w grupie osób, u których ryzyko sercowo-naczyniowe jest zwiększone [1].

Oporność na kwas acetylosalicylowy definiuje się na podstawie objawów klinicznych (incydent zakrzepowy podczas jego stosowania), jak również za pomocą wielu wskaźników świadczących o właściwościach agregacyjnych płytek. Badania kliniczne jednoznacznie wskazują na wysoką skuteczność kwasu acetylosalicylowego w profilaktyce pierwotnej i wtórnej incydentów sercowo-naczyniowych, jednakże oporność na ten związek wynosi według różnych szacunków 5–45% [2–7].

W pomiarach czasu krwawienia, parametrów agregacji oraz końcowych metabolitów szlaku cyklooksygenaza–tromboksan B₂ (COX-TXB₂) w moczu wykazano znaczną różnorodność odpowiedzi na kwas acetylosalicylowy. Na podstawie wyników małych badań obserwacyjnych można wysnuć wniosek, iż istnieje zwiększone ryzyko sercowo-naczyniowe w subpopulacji osób, u których występuje oporność na kwas acetylosalicylowy.

Wiele z potencjalnych mechanizmów oporności można wytłumaczyć na poziomie farmakokinetyki i farmakodynamiki. Ponieważ wyników badań laboratoryjnych dotyczących oporności na kwas acetylosalicylowy nie potwierdzono jednoznacznie w żadnym badaniu klinicznym, nie można rekomendować rutynowego wykonywania takich oznaczeń [8].

Trudno dokładnie określić częstość występowania oporności na kwas acetylosalicylowy ze względu na brak ścisłych kryteriów i ustalonej metodyki jej diagnozowania.

Wrażliwość na kwas acetylosalicylowy w ocenie laboratoryjnej

Wrażliwość na kwas acetylosalicylowy można laboratoryjnie określić na podstawie odpowiedzi agregacyjnej płytek na arachidonian, adrenalinę, czy kolagen (także jako metodę kapilarną PFA-100). Odpowiedź na silniejsze czynniki proagregacyjne, takie jak

ASA. The complexity of the platelet aggregation process leads to the common use of methods based on direct evaluation of platelets' antiaggregatory features [8, 9].

Acetylsalicylic acid resistance mechanisms

Aspirin resistance implies decreased COX sensitivity to inactivation by ASA. The resistance mechanism is still not well understood, and besides incomplete COX I inhibition, other factors including duration of therapy, compliance and simultaneous non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID) therapy are considered [10, 11].

ASA is absorbed in the stomach and the upper part of the small intestine and reaches its maximum concentration in plasma 30–40 minutes after drinking ASA solution and 3–4 hours after ingestion of coated tablets. Since most platelets are acetylated in portal circulation, the anti-aggregatory effect of ASA is dependent only to a small degree on the first-pass effect.

Weaker absorption of intestinal tablets caused by higher ASA ionization in an alkaline environment might be clinically significant. Slower absorption caused by increased ionization can enhance ASA degradation by intestinal esterase. This might be relevant with low-dose ASA therapy. The influence of proton pump inhibitors on ASA absorption is still not well known [12–16].

Higher platelet turnover, e.g. in infections or other inflammatory states, can increase the proportion of platelets with non-acetylated cyclooxygenase and normal aggregatory activity [17–19].

Variability of response to ASA may partially result from genetic polymorphism of COX-independent metabolic pathways [20]. COX polymorphism influences the aggregatory activity of platelets and can significantly affect their ASA sensitivity [21].

Inflammation, e.g. in atherosclerosis, leads to an increase of COX-2 expression, mainly due to the stimulatory effect of proinflammatory factors like cytokines.

This isoform is less sensitive to aspirin, which can also contribute to aspirin resistance [21–23].

Thromboxane synthesis through ASA-insensitive metabolic pathways might be another mechanism explaining ASA resistance. This could be an effect of platelet-independent stimulation of COX-2 (monocytes, macrophages, endothelium). Isoprostanes originated from lipoperoxidation appear in higher concentrations in the serum of smokers, patients with unstable angina, type 2 diabetes and hyperlipidaemia. They can enhance platelet reactivity to proaggregatory factors. Platelet interactions with other cells (erythrocytes, endothelium cells, macrophages) are also relevant because those cells

trombina, w mniejszym stopniu zależy od COX i pozostaje zazwyczaj prawidłowa.

Uwzględniając fakt zahamowania aktywności COX-I jako głównego mechanizmu aktywności antyagregacyjnej kwasu acetylosalicylowego, postulowano oznaczanie tromboksanu A₂ (TXA₂) i jego metabolitu — tromboksanu B₂ (TXB₂) w celu określenia oporności na kwas acetylosalicylowy. Badania oparte na pomiarze TXB₂ w surowicy są nieliczne i wskazują na stosunkowo niewielką częstość występowania oporności na kwas acetylosalicylowy. Dzięki oznaczaniu 11-dehydro-TXB₂ w moczu można oszacować produkcję tromboksanu (TX) nie tylko płytkowego, lecz również powstającego w innych tkankach, dlatego też wydaje się, że 11-dehydro-TXB₂ nie jest optymalnym wskaźnikiem resztkowej syntezy TX po zablokowaniu COX w płytkach przez kwas acetylosalicylowy.

Ze względu na złożoność mechanizmów agregacji płytek coraz częściej stosuje się metody bezpośredniej oceny ich właściwości agregacyjnych w badaniach czynnościowych [8, 9].

Mechanizmy oporności na kwas acetylosalicylowy

Prawdziwa oporność na kwas acetylosalicylowy wiąże się z mniejszą wrażliwością COX na inaktywację przez ten kwas. Dotychczas nie poznano w pełni dokładnego mechanizmu oporności, a poza niepełną inhibicją COX-I uwzględnia się także czas trwania terapii, współpracę ze strony pacjenta, przyjmowanie równocześnie innych niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) [10, 11].

Kwas acetylosalicylowy ulega absorpcji w górnym odcinku jelita cienkiego i w żołądku, osiągając szczytowe stężenie w osoczu po 30–40 minutach od spożycia leku w postaci roztworu i 3–4 godzinach po spożyciu go w postaci tabletek powlekanych. Ponieważ większość płytek ulega acetylacji jeszcze w krążeniu wrotnym, działanie antyagregacyjne kwasu acetylosalicylowego w bardzo niewielkim stopniu zależy od biodostępności wynikającej z efektu pierwszego przejścia. Istotna jest mniejsza absorpcja postaci dojelitowej wynikająca z większego stopnia jonizacji tego kwasu w środowisku alkalicznym. Wiele sprzecznych danych dotyczy oceny wpływu stosowania inhibitorów pompy protonowej na absorpcję kwasu acetylosalicylowego — wolniejsza absorpcja wynikająca z większego stopnia jonizacji może powodować, że kwas ten ulega w jelitach degradacji w reakcji katalizowanej przez esterazy jelitowe. Powyższy fakt może mieć szczególnie istotne konsekwencje kliniczne w przypadku przyjmowania stosunkowo małych dawek tego leku [12–16].

are involved in both thrombotic and inflammatory reactions in atherosclerosis [24–26].

Glycoprotein IIIa (PIA) polymorphism linked to platelet proaggregatory hyperactivity constitutes another aspirin-resistance pathomechanism. In addition, polymorphism of receptor P_2Y_1 is linked to ASA sensitivity. Another potential cause of resistance might be related to ASA-independent platelet activating receptors (e.g. receptor CD40L). Reduction of the proaggregatory activity of collagen, ADP and sheer stress in patients receiving ASA therapy show important roles in the modulation of platelet response to thrombotic factors. These are COX-1 activity independent aggregation mechanisms. Some research indicates the possibility of GPIIb/IIIa receptor inhibition by ASA [27–29].

Interactions of acetylsalicylic acid and ACE inhibitors

Higher doses of ASA block endothelial cyclooxygenase isoform and inhibit prostacyclin synthesis. Angiotensin converting enzyme inhibitor (ACE-I) increases prostaglandin synthesis secondary to bradykinin degra-

Zwiększony obrót puli płytek obserwowany między innymi w przebiegu infekcji i innych chorób o podłożu zapalnym może prowadzić do znacznego wzrostu odsetka płytek wykazujących pełny potencjał agregacyjny z niezacetylowaną przez kwas acetylosalicylowy cyklooksygenazą [17–19].

W kilku badaniach wykazano, że odpowiedź na kwas acetylosalicylowy jest po części skutkiem polimorfizmu genetycznego COX — niezależnych szlaków metabolicznych [20]. Polimorfizm genetyczny COX powoduje zmiany właściwości agregacyjnych płytek, a także może istotnie wpływać na ich wrażliwość na kwas acetylosalicylowy [21].

Proces zapalny obecny między innymi w przebiegu miażdżycy prowadzi do zwiększenia ekspresji COX-2 głównie poprzez stymulujący wpływ czynników prozapalnych, w tym cytokin. Izofорма ta jest znacznie mniej wrażliwa na działanie kwasu acetylosalicylowego, co również może przyczyniać się do wystąpienia oporności [21–23].

Innym mechanizmem mogącym tłumaczyć występowanie oporności na kwas acetylosalicylowy jest syn-

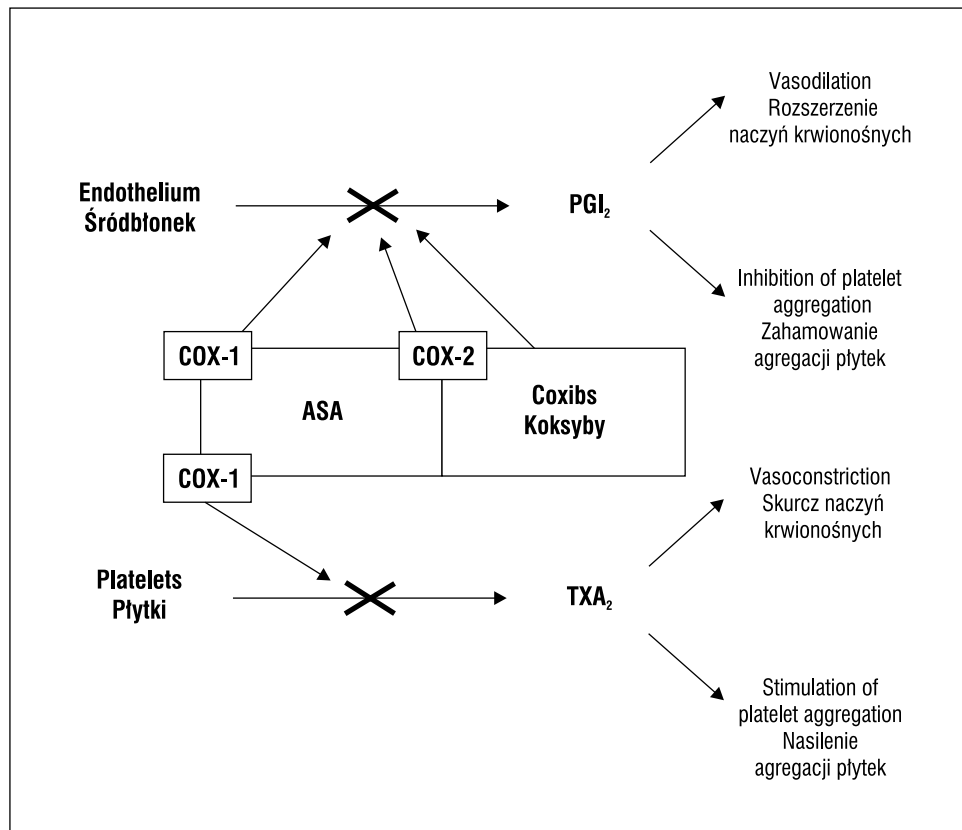


Figure 1. The mechanism of acetylsalicylic acid (ASA) antiplatelet effects. PGI₂ — prostacyclin; COX — cyclooxygenase; TX — thromboxane

Rycina 1. Mechanizm działania kwasu acetylosalicylowego (ASA). PGI₂ — prostacyklina; COX — cyklooksygenaza; TX — tromboksan

dation inhibition. Concomitant ACE-I and ASA therapy can neutralize the prostaglandin-dependent hypotensive effect of ACE-I and worsen renal function due to a reduction of kidney perfusion. Reduction of ASA dose can diminish interaction with ACE-I without affecting its antiaggregatory activity.

The picture below shows potential ASA resistance mechanisms.

Clinical implications

A cohort study of stroke patients revealing 30% ASA resistance was one of the first studies pointing at the clinical implications of this phenomenon [30]. Further studies showed a significantly higher prevalence of ASA resistance in patients with clinically evident central nervous system (CNS) ischaemia compared to asymptomatic CNS vascular disease. In addition, a high frequency of ASA resistance was found in intermittent claudication patients. ASA resistance increased the risk of arterial occlusion in this group by 87% in a 5-year observation [31].

Chen et al. observed a connection between ASA resistance and creatine kinase MB subunit (CK-MB) increase in patients after coronary angioplasty [30–37].

The study by Gum et al. found a higher risk of mortality, myocardial infarct and stroke in the ASA resistant subpopulation [24% vs. 10% hazard ratio (HR) — 3.12 95% CI 1.10–8.90, $p = 0.03$] [38].

Higher cardiovascular morbidity, despite regular ASA therapy, in smokers could be caused by higher proaggregatory platelet activity in this group. This could be explained by decreased platelet COX sensitivity to ASA [39, 40].

High ASA efficacy in cardiovascular risk prevention is independent of gender; however, women are better protected from stroke and men from myocardial infarct [41].

Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) study results indicate a significant increase in cardiovascular events in groups with higher 11-dehydrothromboxan B2 urine concentrations despite ASA therapy [42].

A higher percentage of ASA resistance was diagnosed in patients with proven stent thrombosis. The group with diagnosed thrombosis had ASA insensitivity diagnosed PFA-100 method three times more frequently than the group without thrombosis [43, 44].

Some studies have indicated that erythrocytes significantly induce platelet thromboxane synthesis, degranulation of preformed granules resulting in platelet activation and thrombosis. This might be of importance in the pathogenesis of decreased sensitivity to ASA in some clinical situations. However, recent research does not confirm this theory [45–47].

teza tromboksanu szlakami metabolicznymi niewrażliwymi *a priori* na stosowanie tego leku. Może być to efekt na przykład stymulacji COX-2 poza płytkami (monocyty, makrofagi, śródbłonek naczyńniowy). Izo-prostany powstające wskutek lipoperoksydacji występują w zwiększonym stężeniu w surowicy osób z niestabilną dławicą, cukrzycą typu 2, hiperlipidemią, a także u palaczy tytoniu. Mogą one pośredniczyć w nasileniu reaktywności płytek na czynniki proagregacyjne. Istotne są także interakcje płytek z innymi komórkami (erytrocyty, komórki śródbłonna czy też makrofagi), stanowią one bowiem ważne ogniwo łączące proces krzepnięcia i zapalenia w przebiegu miażdżycy [24–26].

Innym postulowanym patomechanizmem oporności na kwas acetylosalicylowy jest polimorfizm glikoproteiny IIIa (PIA) prowadzący do nadmiernej aktywności proagregacyjnej płytek. W niektórych badaniach wykazano znamienne korelacje pomiędzy polimorfizmem receptora P_2Y_1 a wrażliwością na kwas acetylosalicylowy. Kolejnymi potencjalnymi czynnikami sprawczymi oporności mogą być receptory aktywujące płytki na drodze niezależnej od kwasu acetylosalicylowego (m.in. receptor CD40L).

Wykazanie redukcji właściwości proagregacyjnych kolagenu, adenosynodwufosforazu (ADP), sił ścinających u osób przyjmujących ten lek świadczy o jego istotnej roli w modulacji odpowiedzi płytek na wspomniane czynniki prozakrzepowe. Są to zatem mechanizmy agregacji przebiegające niezależnie od aktywności COX-1. Na podstawie wyników niektórych badań można wnioskować, iż kwas acetylosalicylowy hamuje aktywację receptora GPIIb/IIIa [27–29].

Interakcje pomiędzy kwasem acetylosalicylowym a inhibitorem konwertazy angiotensyny

Blokada śródbłonkowej izoformy cyklooksygenazy przez większe dawki ASA prowadzi do zahamowania syntezy prostacykliny. Inhibitor konwertazy angiotensyny (ACE) z kolei nasila syntezę prostaglandyn wtórnie do zablokowania degradacji bradykininy. Wspólne zastosowanie obu tych leków może prowadzić do znivelowania zależnego od prostaglandyn efektu hipotensyjnego inhibitorów konwertazy, a także do upośledzenia czynności nerek jako konsekwencji zmniejszenia ich perfuzji. Potencjalnie niższe dawki kwasu acetylosalicylowego mogą wywoływać mniej nasiloną interakcję z inhibitorem przy zachowanym pełnym działaniu antyagregacyjnym.

Na rycinie 2 zaprezentowano potencjalne mechanizmy oporności na kwas acetylosalicylowy.

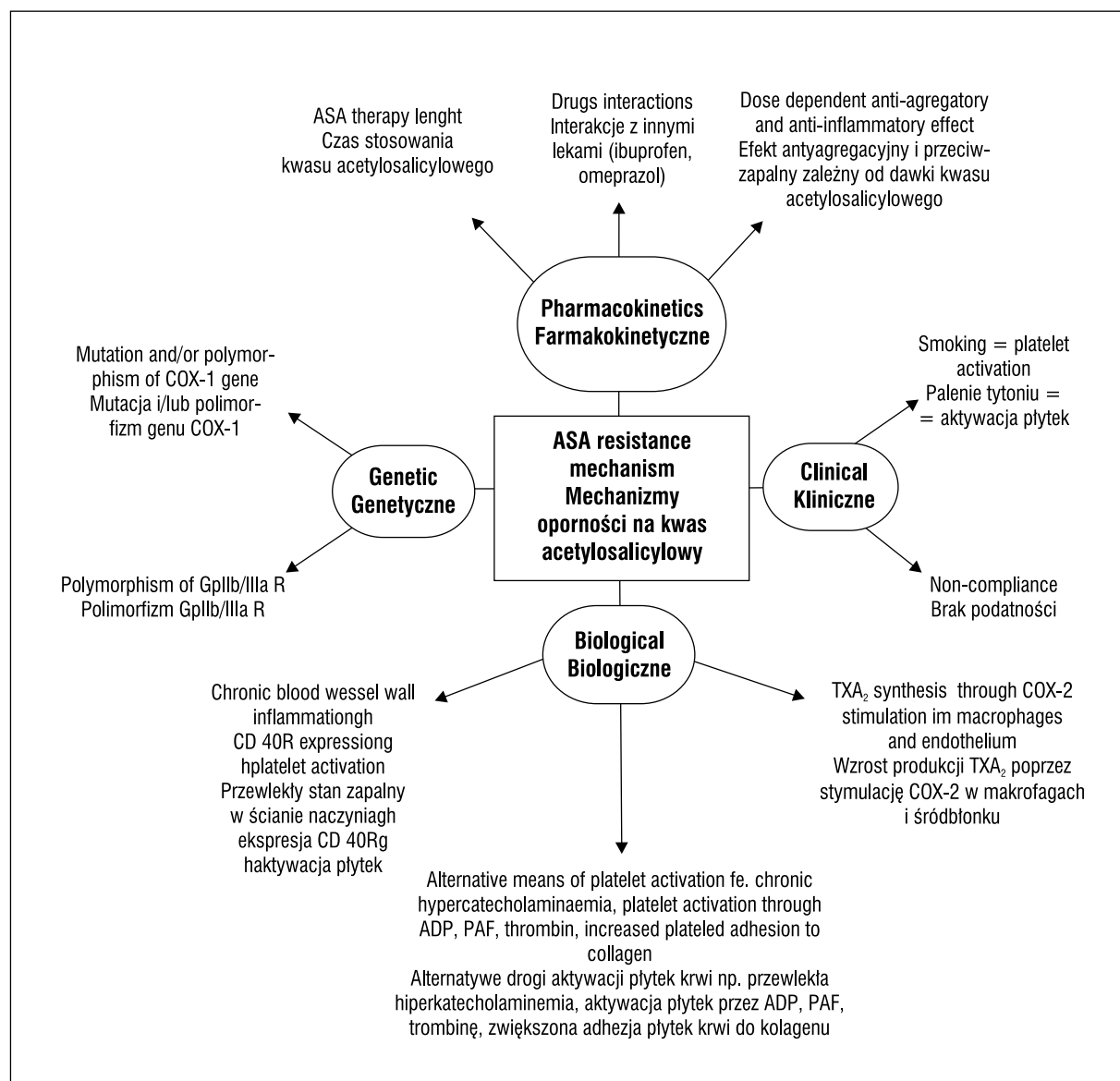


Figure 2. Acetylsalicylic acid (ASA) resistance mechanisms. COX — cyclooxygenase; TX — tromboxane; ADP — adenosine diphosphate; PAF — platelet activation factor

Rycina 2. Mechanizmy oporności na kwas acetylosalicylowy. COX — cyklooksygenaza; TX — tromboksan; ADP — adenozyndwufosforan; PAF — czynnik aktywujący płytki krwi

The role of NSAID in ASA response modification is still not well known. Non-selective cyclooxygenase inhibitors have a high affinity to COX-1 and might prevent enzyme acetylation by ASA. Therapy length turns out to be another ASA response-determining factor — a time-dependent but dose-independent increase of ASA resistance frequency was documented [16, 48].

Because of several of the above-mentioned factors, COX-1 inhibition by ASA can be incomplete and can cause sustained thromboxane synthesis [49].

There is a clinically significant interaction between ASA and ibuprofen administered three times daily. Ibu-

Znaczenie kliniczne

Jednym z pierwszych doniesień wskazujących na kliniczne znaczenie oporności na kwas acetylosalicylowy było kohortowe badanie obejmujące grupę chorych z udarem mózgu, w którym wykazano występowanie oporności u 30% badanych [30]. W kolejnych badaniach wykazano z kolei znamienne częstsze występowanie oporności w grupie osób z klinicznie jawnym niedokrwieniem ośrodkowego układu nerwowego (OUN) w porównaniu z grupą bezobjawową chorobą naczyń OUN. Analogicznie, wysoką częstość występowania oporności na kwas acetylosalicylowy stwierdzono

profen competes with ASA binding to Ser-530, which contributes to the increase in cardiovascular risk. The significance of single ibuprofen doses in patients on chronic ASA therapy is not known [50–53].

Conclusions

Despite the growing number of antiplatelet drugs, thrombotic events and their sequel remain common in clinical practice. Acetylsalicylic acid is the most commonly recommended drug in high cardiovascular risk populations and turns out to be ineffective in many cases.

Considering the importance of the issue, the development of clear diagnostic criteria and screening guidelines for ASA resistance are necessary.

References

1. (2002) Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ*, 324: 71–86.
2. (1994) 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*, 308: 81–106.
3. Freedman JE (2006) The Aspirin Resistance Controversy: Clinical Entity or Platelet Heterogeneity? *Circulation*, 113: 2865–2867.
4. Hennekens CH, Buring JE (2005) A randomized trial of low-dose aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med*, 352: 1293–1304.
5. Mason PJ, Jacobs AK, Freedman JE (2005) Aspirin resistance and atherothrombotic disease. *J Am Coll Cardiol*, 46: 986–993.
6. Patrono C, Collier B, FitzGerald GA, Hirsh J, Roth G (2004) Platelet-active drugs: the relationships among dose, effectiveness, and side effects: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest*, 126: 234S–264S.
7. (1988) Randomized trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. *Lancet*, 2: 349–360.
8. Michelson AD, Cattaneo M, Eikelboom JW et al (2005) Aspirin resistance: position paper of the Working Group on Aspirin Resistance. *J Thromb Haemost*, 3: 1309–1311.
9. Cattaneo M (2004) Aspirin and clopidogrel: efficacy, safety, and the issue of drug resistance. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 24: 1980–1987.
10. Catella-Lawson F, Reilly MP, Kapoor SC et al (2001) Cyclooxygenase inhibitors and the antiplatelet effects of aspirin. *N Engl J Med*, 345: 1809–1817.
11. Hankey GJ, Eikelboom JW (2006) Aspirin resistance. *Lancet*, 367: 606–617.
12. Anand BS, Sanduja SK, Lichtenberger LM (1999) Effect of omeprazole on the bioavailability of aspirin: a randomized controlled study on healthy volunteers. *Gastroenterology*, 116: 116–121.
13. Cox D, Maree AO, Dooley M, Conroy R, Byrne MF, u chorych z chromaniem przestankowym w przebiegu miażdżycy zarostowej tętnic kończyn dolnych, a w obserwacji 1,5-roczej stwierdzano u nich o 87% większe ryzyko okluzji tętnicy niż u osób bez tego schorzenia [31].

Chen i wsp. wykazali istnienie związku pomiędzy występowaniem oporności na kwas acetylosalicylowy a wyższą frakcją mięśniowej kinazy (CK-MB) u chorych poddawanych zabiegowi koronaroplastyki [30–37].

Gum i wsp. wskazują na znacznie większe ryzyko zgonu, zawału serca, udaru mózgu w subpopulacji osób, u których występuje oporność na kwas acetylosalicylowy [24% vs. 10%; wskaźnik hazardu (HR): 3,12, 95% CI 1,10–8,90; $p = 0,03$] [38].

Wydaje się, że większa aktywność proagregacyjna płytek u osób palących tytoń w tej grupie jest głównym czynnikiem determinującym zwiększoną zapadalność na choroby układu sercowo-naczyniowego pomimo systematycznego przyjmowania kwasu acetylosalicylowego, co tłumaczy się zmniejszoną wrażliwością płytkowej COX na ten lek [39, 40].

Większą skuteczność kwasu acetylosalicylowego odnotowuje się w przypadku kobiet w prewencji udaru, u mężczyzn — zawału serca, jednak częstość występowania oporności jest podobna u obu płci [41].

Na podstawie wyników badania *Heart Outcomes Prevention Evaluation* (HOPE) także można wnioskować o istnieniu znamienego wzrostu ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych w grupie chorych, u których stwierdzono większe stężenie 11-dehidrotromboksanu B2 w moczu pomimo stosowania kwasu acetylosalicylowego [42].

Większy odsetek oporności na ten lek wykazano w grupie chorych ze stwierdzoną zakrzepicą w stencie. Stosując metodę PFA-100, zaobserwowano niemal 3-krotnie większą częstość niewrażliwości na kwas acetylosalicylowy w grupie z rozpoznaną zakrzepicą [43, 44].

W niektórych badaniach wykazano, że erytrocyty znacząco indukują syntezę płytkowego tromboksanu, sprzyjają degranulacji preformowanych ziarnistości i w efekcie — kaskadowej aktywacji płytek, prowadząc do wytworzenia się zakrzepu. Można to w pewnych sytuacjach klinicznych rozpatrywać jako dodatkowy istotny mechanizm zmniejszonej wrażliwości na kwas acetylosalicylowy, jednak wyniki późniejszych badań nie potwierdzają tej tezy [45–47].

Dotychczas nie wyjaśniono w pełni roli NLPZ w modyfikacji odpowiedzi na kwas acetylosalicylowy. Nieselektywne inhibitory cyklooksyzogenazy wykazują znaczne powinowactwo do COX-1 i tym samym mogą uniemożliwiać acetylację enzymu przez ten lek. Kolejnym czynnikiem determinującym odpowiedź na kwas acetylosalicylowy okazał się czas trwania terapii — za-

- Fitzgerald DJ (2006) Effect of enteric coating on antiplatelet activity of low-dose aspirin in healthy volunteers. *Stroke*, 37: 2153–2158.
14. Inarrea P, Esteve F, Cornudella R, Lanas A (2000) Omeprazole does not interfere with the antiplatelet effect of low-dose aspirin in man. *Scand J Gastroenterol*, 35: 242–246.
 15. Karha J, Rajagopal V, Kottke-Marchant K, Bhatt DL (2006) Lack of effect of enteric coating on aspirin-induced inhibition of platelet aggregation in healthy volunteers. *Am Heart J*, 151: 976.e7–11.
 16. Maree AO, Curtin RJ, Dooley M et al (2005) Platelet response to low-dose enteric-coated aspirin in patients with stable cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol*, 46: 1258–1263.
 17. Payne DA, Jones CI, Hayes PD, Webster SE, Ross Naylor A, Goodall AH (2004) Platelet inhibition by aspirin is diminished in patients during carotid surgery: a form of transient aspirin resistance? *Thromb Haemost*, 92: 89–96.
 18. Tran HA, Anand S, Hankey GJ, Eikelboom JW (2007) Aspirin resistance. *Thrombosis Research*, 120: 337–346.
 19. Zimmermann N, Wenk A, Kim U et al (2003) Functional and biochemical evaluation of platelet aspirin resistance after coronary artery bypass surgery. *Circulation*, 108: 542–547.
 20. Faraday N, Yanek LR, Mathias R et al (2007) Heritability of platelet responsiveness to aspirin in activation pathways directly and indirectly related to cyclooxygenase-1. *Circulation*, 115: 2490–2496.
 21. Maree AO, Curtin RJ, Chubb A et al (2005) Cyclooxygenase-1 haplotype modulates platelet response to aspirin. *J Thromb Haemost*, 10: 2340–2345.
 22. Guo Q, Kulmacz RJ (2000) Distinct influences of carboxyl terminal segment structure on function in the new isoforms of prostaglandin H synthase. *Arch Biochem Biophys*, 384: 269–272.
 23. Ren Y, Loose-Mitchell DS, Kulmacz RJ (1995) Prostaglandin H synthase-1: evaluation of c-terminus function. *Arc Biochem Biophys*, 316: 751–757.
 24. Cipollone F, Rocca B, Patrono C (2004) Cyclooxygenase-2 expression and inhibition in atherothrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 24: 246–255.
 25. Damas JK, Waehre T, Yndestad A et al (2003) Interleukin-7-mediated inflammation in unstable angina: possible role of chemokines and platelets. *Circulation*, 107: 2670–2676.
 26. Freedman JE (2003) CD40-CD40L and platelet function: beyond hemostasis. *Cir Res*, 92: 944–946.
 27. Jefferson BK, Foster JH, McCarthy JJ et al (2005) Aspirin resistance and a single gene. *Am J Cardiol*, 95: 805–808.
 28. Kunicki TJ, Kritzik M, Annis DS et al (1997) Hereditary variation in platelet integrin alpha 2 beta 1 density is associated with two silent polymorphisms in the alpha 2 gene coding sequence. *Blood*, 89: 1939–1943.
 29. Michelson AD, Furman MI, Goldschmidt-Clermont P et al (2000) Platelet GP IIIa P1(A) polymorphisms display different sensitivities to agonists. *Circulation*, 101: 1013–1018.
 30. Grundmann K, Jaschonek K, Kleine B, Dichgans J, Topka H (2003) Aspirin non-responder status in patients with recurrent cerebral ischemic attacks. *J Neurol*, 250: 63–66.
 31. Grottemeyer KH, Scharafinski HW, Husstedt IW (1993) Two-year follow-up of aspirin responder and aspirin non-

observed progression of resistance to acetylsalicylic acid independent of the dose [16, 48].

In some patients, COX-1 inhibition by aspirin may be incomplete, which can lead to partial inhibition of thromboxane synthesis [49].

Attention should be paid to the fact that there is a clinically significant interaction between ibuprofen and acetylsalicylic acid in a situation where the latter is taken 3 times a day. This is due to competitive inhibition of the binding site of serine 530 (Ser-530), which influences the observed increase in the risk of incidental cardiovascular events. At present, this is not fully explained by the application of individual doses of ibuprofen in people who have been taking acetylsalicylic acid [50–53].

Podsumowanie

Pomimo systematycznie powiększającego się zasobu leków przeciwplateletowych incydenty zakrzepowe i ich powikłania są zjawiskiem częstym w praktyce klinicznej. Kwas acetylosalicylowy jako główny lek z tej grupy, stosowany powszechnie w populacji chorych z grupy wysokiego ryzyka chorób sercowo-naczyniowych, okazuje się nieskuteczny w wielu przypadkach. Uwzględniając rangę problemu oporności na ten lek, konieczne wydaje się wypracowanie jednoznacznych kryteriów określających zjawisko oporności na kwas acetylosalicylowy, a także zaleceń wskazujących, w jakim przypadku i kiedy należy przeprowadzić taką diagnostykę.

-
- responders. A pilot-study including 180 post-stroke patients. *Thromb Res*, 71: 397–403.
32. Alexander JH, Harrington RA, Tuttle RH et al (1999) Prior aspirin use predicts worse outcomes in patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes. *PURSUIT Investigators. Platelet IIb/IIIa in Unstable Angina: Receptor Suppression Using Integrilin Therapy*. *Am J Cardiol*, 83: 1147–1151.
 33. Brockmann MA, Beythien C, Magens MM, Wilckens V, Kuehn P, Gutensohn K (2001) Platelet hemostasis capacity in smokers. In vitro function analyses with 3.2% citrated whole blood. *Thromb Res*, 104: 333–342.
 34. César LAM, Mansur AP, Armaganijan D et al (2004) Diretrizes de doença coronariana crônica angina estável. *Arq Bras Cardiol*, 83: 2–43.
 35. (2001) III Diretrizes Brasileiras sobre Dislipidemias e Diretriz de Prevenção da Aterosclerose do Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia. *Arq Bras Cardiol*, 77: 1–48.
 36. Mueller MR, Salat A, Stangl P et al (1997) Variable platelet response to low-dose ASA and the risk of limb deterioration in patients submitted to peripheral arterial angioplasty. *Thromb Haemost*, 78: 1003–1007.
 37. Souza DSR et al (2004) Diretrizes da cirurgia de revascu-

- larizacao miocárdica, valvopatias e doenças da aorta. *Arq Bras Cardiol*, 82: 1–20.
38. Gum PA, Kottke-Marchant K, Welsh PA et al (2003) A prospective, blinded determination of the natural history of aspirin resistance among stable patients with cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol*, 41: 961–965.
 39. Blanche D (1995) Involvement of hydrogen and lipid peroxides in acute tobacco smoking-induced platelet hyperactivity. *Am J Physiol*, 268: 679–685.
 40. Ichiki K, Ikeda H, Haramaki N et al (1996) Long-term smoking impairs platelet-derived nitric oxide release. *Circulation*, 94: 3109–3114.
 41. Berger JS, Roncaglioni MC, Avanzini F, Pangrazzi I, Tognoni G, Brown DL (2006) Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events in women and men: a sex-specific meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA*, 295: 306–313.
 42. Eikelboom JW, Hirsh J, Weitz JI et al (2002) Aspirin-resistant thromboxane biosynthesis and the risk of myocardial infarction, stroke, or cardiovascular death in patients at high risk for cardiovascular events. *Circulation*, 105: 1650–1655.
 43. Pamukcu B, Oflaz H, Nisanci Y (2005) The role of platelet glycoprotein IIIa polymorphism in the high prevalence of in vitro aspirin resistance in patients with intracoronary stent restenosis. *Am Heart J*, 149: 675–680.
 44. Roller RE, Dorr A, Ulrich S et al (2002) Effect of aspirin treatment in patients with peripheral disease monitored with the platelet function analyzer PFA-100. *Blood Coagul Fibrinolysis*, 13: 277–281.
 45. Cipollone F, Ciabattini G, Patrignani P et al (2000) Oxidant stress and aspirin-insensitive thromboxane biosynthesis in severe unstable angina. *Circulation*, 102: 1007–1013.
 46. Santos MT, Valles J, Marcus AJ et al (1991) Enhancement of platelet reactivity and modulation of eicosanoid production by intact erythrocytes. *J Clin Invest*, 87: 571–580.
 47. Valles J, Santos MT, Aznar J et al (1991) Erythrocytes metabolically enhance collagen-induced platelet responsiveness via increased thromboxane production, ADP release, and recruitment. *Blood*, 78: 154–162.
 48. Pulcinelli FM, Pignatelli P, Celestini A, Riondino S, Gazzaniga PP, Violi F (2004) Inhibition of platelet aggregation by aspirin progressively decreases in long-term treated patients. *J Am Coll Cardiol*, 43: 979–984.
 49. Pulcinelli FM, Riondino S, Celestini A et al (2005) Persistent production of platelet thromboxane A₂ in patients chronically treated with aspirin. *J Thromb Haemost*, 3: 2784–2789.
 50. Curtis J, Wang Y, Portnay EL, Masoudi FA, Havranek EP, Krumholz HM (2003) Aspirin, ibuprofen, and mortality after myocardial infarction: retrospective cohort study. *BMJ*, 327: 1322–1323.
 51. Garcia Rodriguez LA, Varas-Lorenzo C, Maguire A, Gonzalez-Perez A (2004) Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the risk of myocardial infarction in the general population. *Circulation*, 109: 3000–3006.
 52. Kimmel SE, Berlin JA, Reilly M, Jaskowiac J, Kishel L, Chittams J, Strom BL (2004) The effects of nonselective non-aspirin nonsteroidal anti-inflammatory medications on the risk of nonfatal myocardial infarction and their interaction with aspirin. *J Am Coll Cardiol*, 43: 985–990.
 53. Kurth T, Glynn RJ, Walker AM et al (2003) Inhibition of clinical benefits of aspirin on first myocardial infarction by nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Circulation*, 108: 1191–1195.