

Aspirynooporność prawdziwa czy oporność chorego na kwas acetylosalicylowy?

Prof. dr hab. n. med. Józef Drzewoski

Klinika Chorób Wewnętrznych z Oddziałem Diabetologii i Farmakologii Klinicznej, Uniwersytet Medyczny, Łódź



Publikacja oryginalna Postuły i wsp. [1] skłania do wyrażenia kilku refleksji. Pierwsza z nich odnosi się do stwierdzenia zawartego we wstępie artykułu, że „terapia przeciwplatek, której podstawą jest kwas acetylosalicylowy (ASA), stanowi obecnie niezbędny element zarówno prewencji pierwotnej, jak i wtórnej ostrych incy-

dentów zakrzepowych w przebiegu chorób układu sercowo-naczyniowego”. Stwierdzenie to nie jest już prawdopodobnie do końca uzasadnione. Przemawiają za tym wyniki opublikowanego ostatnio badania *Aspirin for Asymptomatic Atherosclerosis* [2]. Udowadniają one bowiem, że u osób z grupy małego ryzyka kardiologicznego stosowanie ASA nie wpływa na częstość incydentów naczyniowych, zwiększa natomiast ryzyko wystąpienia dużych krwawień wymagających hospitalizacji.

Kolejna refleksja wiąże się ściśle z kontrowersyjnym problemem klinicznym, jakim jest bez wątpienia zjawisko tak zwanej aspirynooporności (*aspirin resistance*). Terminu tego używa się do opisanego niezdolności ASA do wywołania mierzalnego efektu w testach laboratoryjnych określających czynność płytek krwi, zahamowania syntezy tromboksanu A2 lub zabezpieczenia określonej osoby przed powikłaniami zakrzepowymi. Należy podkreślić jednak, że nadal nie ustalono standardowej definicji tego zjawiska.

Przegląd wszystkich publikacji oryginalnych w językach angielskim i hiszpańskim do listopada 2008 roku dotyczących aspirynooporności szacuje częstość tego zjawiska w populacji ogólnej na 0–57% [3].

Wyniki niektórych badań wykazywały, że osłabiona odpowiedź płytek krwi na działanie ASA w testach *in vitro* występowała u bardzo wysokiego odsetka osób, przekraczającego niekiedy 80% badanej populacji. Natomiast w innych badaniach marginalizowano to zjawisko, uważając, że zdecydowanie częściej występuje tak zwana aspirynooporność rzekoma („pozorna”) niż prawdziwa.

Pierwszy rodzaj osłabionej odpowiedzi na ASA ma charakter przejściowy i zależy od wielu czynników środowiskowych, w tym między innymi od narażenia pacjenta na dzia-

łanie nikotyny i innych związków zawartych w dymie papierosowym, interakcji z innymi lekami, wpływu zaburzeń węglowodanowo-lipidowych, hiperurykarii i nadciśnienia tętniczego. Szczególne znaczenie przypisuje się niewypełnieniu przez pacjenta zaleceń lekarskich dotyczących regularności przyjmowania zaleczonej dawki ASA. Brak skutków działania ASA jest więc „opornością chorego na zażywanie ASA” („*resistance to taking aspirin*”), nie zaś prawdziwą opornością na działanie tego leku. Występowanie tego zjawiska znalazło potwierdzenie w wynikach komentowanej pracy. Utwierdza to zatem w przekonaniu, że w celu opisanego braku pożądanego efektu terapeutycznego ASA (prewencja powikłań zakrzepowych) należy używać, zgodnie z sugestiami dużej grupy badaczy, określenia „*responders*” lub „*non-responders*”. Stanowisko to wspierają obserwacje kliniczne wskazujące, że modyfikacja wyżej wymienionych czynników ryzyka dysfunkcji płytek krwi, w tym na przykład normalizacja glikemii i profilu lipidowego, może przywrócić oczekiwaną odpowiedź płytek krwi na działanie ASA w testach laboratoryjnych.

„Aspirynooporność prawdziwa” może wystąpić jedynie w niewielkiej grupie osób predysponowanych genetycznie, ale jak dotąd nie udało się tego w pełni udowodnić.

Kolejna refleksja dotyczy obiektywizacji zjawiska aspirynooporności. Jak dotychczas nie wytypowano referencyjnej metody określania wrażliwości płytek na ASA. Opieranie się na wyniku pomiaru czynności płytek krwi uzyskanym za pomocą tylko jednego testu może być przyczyną nadmiernie częstego rozpoznawania oporności na ASA. Według powszechnie akceptowanego stanowiska w badaniach tego rodzaju powinno się wykorzystywać równolegle co najmniej 2, a jeszcze lepiej 3 metody: ocena we krwi pełnej agregacji płytek krwi z kwasem arachidonowym (test czynnościowy) oraz oznaczenie płytkowej produkcji tromboksanu A2 i/lub stężenia 11-dehydro-thromboksanu B2 w moczu.

Należy podkreślić również, że okołodobowa aktywność płytek jest zmienna i zależy między innymi od stanu napięcia układu wegetatywnego. Zwrócono na to uwagę w omawianej pracy, sugerując, że reakcja płytek na ASA wiąże się z częstością akcji serca (pośredni marker napięcia układu

wegetatywnego). Nie można wykluczyć, że kolejny pomiar w pewnym odstępie czasowym z wykorzystaniem tego samego testu laboratoryjnego nie potwierdzi pierwotnego rozpoznania.

I wreszcie, refleksja końcowa — rozpoznanie aspirynooporności u pacjenta ze stabilną chorobą wieńcową bez próby wyjaśnienia jej przyczyn może skłaniać lekarza do zmiany dotychczasowej terapii przeciwplatek. Próba modyfikacji leczenia (zwiększenie dawki ASA, dodanie leku o innym mechanizmie działania lub zamiana ASA na inny lek przeciwplatekowy) może być uzasadniona, ale jedynie pod warunkiem wyeliminowania lub zminimalizowania wpływu niektórych czynników na czynność płytek [4, 5]. Na rolę niektórych z tych czynników wskazano również w omawianej pracy.

Piśmiennictwo

1. Postuła M, Tarchalska-Kryńska B, Filipiak KJ et al. Factors responsible for “aspirin resistance” — can we identify them? *Kardiologia Polska*, 2010; 68: 403–411.
2. Fowkes FG, Price JF, Stewart MC et al. Aspirin for Asymptomatic Atherosclerosis Trialists: aspirin for prevention of cardiovascular events in a general population screened for a low ankle brachial index: a randomized controlled trial. *JAMA*, 2010; 303: 841–848.
3. Cañivano PL, García YC. Resistance to aspirin: prevalence, mechanisms of action and association with thromboembolic events. A narrative review. *Farm Hosp*, 2010; 34: 32–43.
4. Watala C, Golanski J, Rozanski J et al. Reduced sensitivity of platelets from type 2 diabetic patients to acetylsalicylic acid (aspirin) — its relation to metabolic control. *Thromb Res*, 2004; 113: 101–113.
5. Drzewoski J, Watala C. Is aspirin resistance a real problem in people with type 2 diabetes? *Diabetes Care*, 2004; 27: 1245–1246.