

УДК 085.212.3:577.587.11

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0721.18.2.2022.1157>Генделека Г.Ф.¹ , Генделека А.М.²¹ Одеський національний медичний університет, м. Одеса, Україна² Комунальне некомерційне підприємство «Центр первинної медико-санітарної допомоги № 5» Одеської міської ради, м. Одеса, Україна

Аспіринорезистентність: причини виникнення, клінічне значення, шляхи подолання

For citation: Міжнародний ендокринологічний журнал. 2022;18(2):118-123. doi: 10.22141/2224-0721.18.2.2022.1157

Резюме. Аспірин (ацетилсаліцилова кислота, АСК) дотепер є найбільш широко застосованим антитромботичним препаратом. Його антиагрегантна дія пов'язана з необоротною інактивацією циклооксигенази тромбоцитів, що призводить до пригнічення синтезу тромбоксану А₂. Клінічна користь антитромботичної терапії АСК доведена багаточисленними плацебо-контрольованими дослідженнями. Проте у багатьох пацієнтів при проведенні аспіринотерапії виникають нові серцево-судинні події. Це призвело до виникнення такого поняття, як аспіринорезистентність. Причини аспіринорезистентності дотепер повністю не встановлені. Автори розглядають різні гіпотези стосовно розвитку аспіринорезистентності. В арсеналі клініцистів наявні різні лабораторні тести для виявлення аспіринорезистентності. Поширеність останньої залежить від методу, який використовується, і контингенту обстежених пацієнтів і перебуває в межах від 5 до 60 %. На сьогодні немає чіткого визначення аспіринорезистентності, яке і задовольняло би клініцистів, і водночас співвідносилось з лабораторними тестами. Багаточисленними дослідженнями доведена клінічна значимість відсутності відповіді і той факт, що лабораторно діагностована аспіринорезистентність пов'язана з високим ризиком серцево-судинних подій. Недостатній або надлишковий антиагрегантний ефект АСК може бути обумовлений не тільки зміною ЦОГ-1, що синтезується, але і зміною його кількості. Дані літератури про зв'язок різних поліморфних маркерів генів-кандидатів з ефективністю антиагрегантної терапії АСК нечисленні та суперечливі. У зв'язку з цим у даний час неможливо виділити генетичні предиктори ефективності АСК, як і того чи іншого антиагреганта. Продовження досліджень у цій галузі в майбутньому дозволить прогнозувати реакцію пацієнта на той чи інший лікарський засіб і, отже, індивідуалізувати підхід до вибору та режиму дозування антиагрегантних препаратів, що сприятиме зниженню частоти розвитку побічних реакцій.

Ключові слова: аспірин; антиагрегантна терапія; аспіринорезистентність; ацетилсаліцилова кислота; агрегація тромбоцитів

Вступ

Резистентність до ацетилсаліцилової кислоти (АСК) залишається актуальною проблемою сучасної антитромботичної терапії. Сам термін «аспіринорезистентність» (АР) вважають не цілком вдалим. Проблема ускладнюється тим, що чутливість до АСК не постійна, у різних клінічних ситуаціях вона може змінюватись навіть в одного й того самого пацієнта. Єдиного визначення АР немає. Сьогодні цей термін використовую-

ють для опису декількох явищ клінічного феномена — нездатності АСК запобігати гострим тромботичним ускладненням. Виділяють клінічну та біохімічну АР [1]. Під клінічною резистентністю розуміють нездатність препарату запобігти тромботичному епізоду у конкретного хворого. Біохімічну резистентність визначають як недостатнє пригнічення функції тромбоцитів на тлі прийому АСК, встановлене за результатами різних лабораторних тестів.

 © 2022. The Authors. This is an open access article under the terms of the [Creative Commons Attribution 4.0 International License, CC BY](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/), which allows others to freely distribute the published article, with the obligatory reference to the authors of original works and original publication in this journal.

Для кореспонденції: Генделека Григорій Федотович, доктор медичних наук, професор кафедри внутрішньої медицини № 1, завідувач курсу ендокринології, Одеський національний медичний університет, Валіховський провулок, 2, м. Одеса, Україна; e-mail: gegefa53@gmail.com

For correspondence: Grygorii Gendeleka, MD, PhD, Professor, Department of internal medicine 1, Head of the course of endocrinology, Odessa National Medical University, Valikhovskiy lane, 2, Odesa, 65082, Ukraine; e-mail: gegefa53@gmail.com

Full list of authors information is available at the end of the article.

Клінічно АР можна діагностувати при розвитку серцево-судинних ускладнень на тлі прийому АСК у терапевтичних дозах. Останнє можна віднести також до поняття клінічних невдач терапії аспірином. Лабораторна резистентність до АСК визначається як недостатнє блокування залишкової реактивності тромбоцитів, асоційованої з продукованим тромбоксаном А2 (ТхА2), попри використання аспірину.

Тривалий час золотим стандартом оцінки агрегаційної функції тромбоцитів була оптична та імпедансна агрегатометрія. Пізніше було розроблено тести, що дозволяють оцінювати активність тромбоцитів біля ліжка хворого. Однак, на думку J.L. Mehta, B. Mohandas [2], такі тести практично недоцільні у визначенні того, чи має пацієнт АР, чи ні. Час кровотечі — єдине дослідження *in vivo*, що вимірює активацію тромбоцитів. Цей показник залежить від чинників популяції і є добрим маркером функції тромбоцитів.

Відповідно до консенсуса Робочої групи з аспірино-резистентності та антиагрегантних препаратів, термін «лабораторна резистентність» слід використовувати лише у разі фармакодинамічної резистентності, що виникає внаслідок змін ферменту або рецептора. Недостатня відповідь на АСК визначається як > 10–20 % при оптичній та > 0 — при імпедансній агрегатометрії [3].

Для оцінки АСК-специфічних ефектів рекомендується застосовувати тест з агрегацією, індукованою арахідоною кислотою, або визначати рівень ТхВ2 у сироватці. Проте жоден із вищевказаних лабораторних показників не асоціюється з несприятливими серцево-судинними подіями. Термін «аспірино-резистентність» став використовуватися на підставі того, що у багатьох пацієнтів з таким феноменом розвиваються серцево-судинні події, які, ймовірно, пов'язані з активацією тромбоцитів *ex vivo*, що зрештою не було доведено. Агрегація тромбоцитів може здійснюватись різними шляхами, при цьому доступні методи оцінюють лише один або два з них. Значна варіабельність поширеності АР є відображенням гетерогенності відповіді тромбоцитів у різних пацієнтів [4].

Поширеність феномена АР перебуває в межах від 5 до 45 % і залежить від методів діагностики, клінічної ситуації, дози препаратів. Найчастіше використовують оптичну агрегатометрію у присутності агоністів АДФ-арахідонової кислоти, адреналіну, тромбіну, колагену.

Показники функціональної активності тромбоцитів визначають аналізаторами PFA-100, RPFA. Оцінка функції тромбоцитів за допомогою аналізатора PFA-100 проводиться шляхом визначення часу припинення кровотоку через апертуру в біологічно активній мембрані, що містить індуктори агрегації. Результат також може бути виражений у відсотках. Визначення агрегації тромбоцитів у системі RPFA ґрунтується на реєстрації інтенсивності аглютинації тромбоцитів на поверхні, покритій фібриногеном. Результати різних методів визначення нерідко не збігаються [5].

M. Friend і співавтор [6] вважають, що пацієнти мають низьку чутливість до АСК, якщо величина агрегації тромбоцитів на тлі її прийому становить 50 % і більше при використанні PFA-100. На думку L. Macchi

та співавтор [7], у резистентних до АСК хворих величина цього показника становить 29 % при застосуванні цього ж методу.

Причини виникнення АР

Останнім часом дослідники все частіше схилиються до того, що справжня фармакологічна резистентність до АСК є результатом неповної блокади циклооксигенази 1-го типу (ЦОГ-1) і періодичного синтезу ТхА2 і трапляється вкрай рідко. Припускають, що справжня фармакологічна резистентність до АСК обумовлена виключно генетичними факторами. У переважній більшості випадків стійкості до АСК йдеться про так звану псевдорезистентність, яка є результатом: низької прихильності до лікування, використання неоптимальних доз, використання кишковорозчинної форми АСК, взаємодії з іншими ліками.

До того ж ці фактори є модифікованими. Багато дослідників вважають, що основний причинний фактор псевдорезистентності АСК — фармакокінетичний, пов'язаний із уповільненням або неповним всмоктуванням кишковорозчинної форми препарату в шлунково-кишковому тракті, який також пояснює резистентність до АСК у здорових осіб, виявлену в низці робіт [8–10].

Перед висвітленням результатів цих робіт слід торкнутися питання фармакокінетики АСК.

Фармакокінетика АСК

АСК частково абсорбується у шлунку, де висока кислотність перешкоджає деацетилюванню та зберігає АСК у кишковорозчинній формі, що полегшує всмоктування. Кишковорозчинна форма АСК розчиняється в тонкій кишці, лужне середовище якої може ускладнити її абсорбцію [11].

Інгібування ТхА2 та ацетилювання циклооксигенази можна визначити до того, як АСК виявляється у периферичній крові. Це означає, що частина антиагрегантного ефекту АСК реалізується вже в портальному кровотоці [12, 13].

АСК деацетилюється до неактивної саліцилової кислоти переважно у кишечнику та печінці [14]. Метаболізація АСК при першому проходженні через печінку відносно висока, у той час як обсяг інактивації препарату при проходженні в слизовій оболонці кишечника не визначений.

Цілком можливо, що деацетилювання пояснює кінетику насичення під час абсорбції в портальний кровотік навіть при низьких дозах терапії. Частина АСК із препарату кишковорозчинної форми виділяється повільніше і, отже, всмоктується у менших концентраціях за аналогічний період. Це може призводити до зниження біодоступності АСК у системі портальної вени, що пояснює менш виражений антиагрегантний ефект АСК у кишковорозчинній формі порівняно із звичайною формою препарату. Таким чином, лікарська форма певною мірою впливає на фармакокінетику АСК. Кишковорозчинна форма може обмежувати антиагрегантний ефект АСК, що спричиняє ризик недостатньої профілактики тромбоутворення.

Вплив форм АСК на фармакодинаміку

Про такий вплив свідчать такі великі дослідження із залученням здорових добровольців, у яких вивчався вплив різних форм АСК на агрегацію тромбоцитів. У дослідженні [15] взяли участь 400 здорових добровольців віком 18–55 років, які не приймали жодних лікарських препаратів. Лабораторні тести щодо ефективності АСК включали вимірювання агрегації тромбоцитів, визначення сироваткової концентрації ТхВ2 та екскреції метаболітів тромбоксану із сечею. Основним критерієм ефективності АСК був тест агрегації тромбоцитів. Досліджуваних, у яких прийом АСК викликав інгібування на 60 % і більше, вважали «відповідачами», при зменшенні агрегації тромбоцитів нижче від 60 % — «невідповідачами». Усі лабораторні тести були виконані до та після прийому АСК. Учасники дослідження отримували просту форму АСК та кишковорозчинну.

До кишковорозчинних форм АСК належать такі препарати:

- буферизована АСК;
- АСК із уповільненим вивільненням;
- АСК у комбінації з іншими антитромботичними препаратами;
- АСК у поєднанні з іншими серцево-судинними препаратами.

Ідея використати антациди для зниження кислотності шлункового вмісту виникла давно. У подібних препаратах містилася досить велика кількість речовин, що знижують кислотність шлункового вмісту, — гідроксиду алюмінію або магнію, карбонату кальцію або оксиду магнію. При проведенні клінічних досліджень терапія пацієнтів з використанням препаратів АСК, що містять антациди, не виявила зниження частоти уражень ШКТ. Сучасні настанови не рекомендують використовувати антациди ані для профілактики, ані для зниження уражень ШКТ, пов'язаних з нестероїдними протизапальними препаратами (НПЗП). Більше того, як було описано вище, комбінування антацидів та АСК призводить до зміни фармакокінетики АСК у зв'язку з пришвидшенням екскреції.

На сьогодні немає достатніх доказів вважати антацидовмісні форми АСК клінічно еквівалентними звичайній АСК. Більше того, наявність на фармацевтичному ринку подібних препаратів є типовою лише для України та ще декількох країн пострадянського простору.

Лікарські взаємодії АСК

При тривалому профілактичному призначенні АСК, особливо у пацієнтів похилого віку, за наявності хронічних супутніх захворювань, існує висока ймовірність розвитку лікарських взаємодій. Більшість із цих взаємодій є фармакодинамічними.

Спільне призначення НПЗП та АСК має несприятливі фармакодинамічні взаємодії. Перша взаємодія пов'язана з підвищенням ризику розвитку зумовленої НПЗП гастропатії та кровотечі з верхніх відділів ШКТ, що може призводити до зниження антитромботичної дії АСК.

Підвищення ризику спричиненої НПЗП гастропатії пов'язане із синергічною дією НПЗП та АСК на системний метаболізм ейкозаноїдів.

Другий тип взаємодії пов'язаний з конкуруванням на рівні ЦОГ-1 тромбоцитів. При цьому призначення НПЗП до прийому АСК може призводити до формування тимчасового зв'язку НПЗП — активний центр ЦОГ-1 і в такий спосіб блокувати зв'язування ЦОГ-1 АСК.

У 2006 році FDA звернула увагу лікарів на цю проблему, підкресливши, що спільне призначення ібупрофену, напроксену, целекоксибу та диклофенаку з АСК може призводити до клінічно значущого зниження антитромботичного ефекту АСК.

Дослідження показали, що одноразовий прийом ібупрофену в дозі 400 мг пригнічує антитромботичну дію, якщо АСК вживається протягом 30–60 хвилин після прийому нестероїдних протизапальних засобів. Подібний ефект відзначається, якщо АСК застосовують протягом 8 годин після призначення ібупрофену. Навпаки, прийом ібупрофену після прийому АСК (через 1 год і більше) не супроводжується зниженням рівня тромбоксану В2. Отже, призначення АСК протягом восьми годин після прийому ібупрофену або ібупрофену менше ніж за годину після прийому АСК недоцільне.

АСК нерідко призначається разом з інгібітором АПФ, у зв'язку з цим необхідно звернути увагу на помилкову думку деяких клініцистів, що спільне призначення АСК та інгібіторів АПФ може призводити до зниження ефективності останніх. У рандомізованих клінічних дослідженнях та метааналізах не було знайдено підтвердження даному твердженню. Відповідно, немає жодних протипоказань щодо використання цих препаратів.

Куріння

У деяких дослідженнях показано, що куріння може впливати на ефективність АСК шляхом підвищення продукції ізопростанів — сполук, подібних до простагландину F₂. У курців у сечі визначається підвищення концентрації метаболітів тромбоксану А2, що може бути обумовлено надмірною продукцією останнього.

Пришвидшене оновлення тромбоцитів

У нормі тривалість життя тромбоцитів становить 8–10 днів, а за цукрового діабету вона зменшується до 7–8 днів. У стані прискореного обороту тромбоцитів відзначається виникнення АР.

Ситуації, що призводять до пришвидшеного оновлення тромбоцитів в організмі, виникають при хірургічних втручаннях з приводу коронарного шунтування, запалення та ЦД. Це призводить до збільшення продукції тромбоцитів, не схильних до впливу АСК в інтервалі між його введеннями, і, власне, із збереженою активністю тромбоцитів ЦОГ-1. При цих станах нормалізація функції тромбоцитів настає при відновленні нормального обороту тромбоцитів і, крім того, за рахунок зменшення інтервалу між прийомом препаратів.

Низька прихильність пацієнтів до терапії АСК

Одна з найбільш важливих та ймовірних причин невдач лікування АСК — низька прихильність пацієнтів.

ентів до терапії цим препаратом. На підставі даних G. Cotter та співавт. [16], низький рівень співпраці є однією з можливих основних причин АР. Режиму лікування АСК не дотримуються до 40 % людей із серцево-судинними захворюваннями. У багатьох випадках недотримання режиму обумовлено побічними діями АСК, частота яких залежить від дози препарату. З урахуванням наведеного вище, при лікуванні АСК необхідний ретельний контроль за прийомом препарату та підвищенням рівня мотивації до дотримання режиму харчування.

Неадекватність дози аспірину

Коли спостерігаємо різний ефект АСК у різних пацієнтів, постає питання: чи правильним є спостереження за хворими при превентивній терапії АСК? У деяких хворих АР може бути пов'язана з невдалим дозуванням. Низкою авторів встановлено, що поетапне підвищення дози АСК може призвести до подолання АР [17–19]. Питання про оптимальну дозу АСК для превентивної терапії дискутується упродовж багатьох років і досі не вирішене. На сьогодні оптимальною вважається доза від 75 до 160 мг на добу. У клінічних дослідженнях ці дози асоціювалися з найкращим співвідношенням користь/шкода. Результати метааналізів підтвердили, що низькі дози (75–160 мг) тією ж мірою запобігають розвитку ССЗ, що й високі (500–1500 мг) [20–22]. У той же час побічними ефектами з боку шлунково-кишкового тракту є кровотечі, які рідше трапляються при застосуванні низьких доз.

Лабораторні тести продемонстрували, що біохімічні показники покращуються при підвищенні дози АСК від 100 до 300 мг і більше, проте це не корелює зі зниженням частоти можливих ускладнень.

Оптимальні дози АСК повинні відрізнятися у різних категорій пацієнтів. Так, у хворих, які перенесли хірургічне втручання на коронарних судинах, доза 325 мг/добу перевищує ефективність нижчих доз. Ймовірно, це зумовлено операційним стресом, що призводить до посилення виходу тромбоцитів у кістковому мозку. Аортокоронарне шунтування є незалежним фактором ризику розвитку АР, проте у цих пацієнтів чутливість до АСК відновлюється досить швидко.

Альтернативні шляхи синтезу тромбоксану А₂ (ТхА₂)

Фермент ЦОГ існує у вигляді двох ізоформ. ЦОГ-1 є конституційним ізоферментом, який експресується в тромбоцитах і в звичайних умовах забезпечує синтез ТхА₂. ЦОГ-2 у нормі відсутній. Фермент індукується цитокінами, ендотоксинами та факторами росту в інших тканинах, наприклад в атеросклеротичних судинах. Тому, незважаючи на прийом АСК та інгібування ЦОГ-1, продукція ТхА₂ зберігається з усіма наслідками. З цієї причини при різних патологічних станах, що супроводжуються підвищеною експресією ЦОГ, можливий розвиток АР. Наявність АР при цих станах може бути оборотною або необоротною, залежно від природи та тривалості патологічного стану, що супроводжується експресією ЦОГ-2.

Генетичні фактори організму

У певної частини хворих АР може бути обумовлена генетичними особливостями організму. Є підстави вважати, що резистентність терапії АСК може бути пов'язана також з поліморфізмом гена ЦОГ-1, що зачіпає активний центр ферменту (Ser 529), поліморфізмом генів, що кодують інші ферменти, які беруть участь у мобілізації та метаболізмі арахідонової кислоти, та генів, що кодують інші рецептори.

М.К. Halushka та співавт. [23] вивчали алейні варіанти гена, що кодує ЦОГ-1. У результаті було встановлено, що ген ЦОГ-1 має 9 алейних варіантів. При цьому носійство різних генів, за даними авторів, впливає на ступінь пригнічення активності ферменту під впливом АСК. Крім того, виявлено поліморфізм, що змінює експресію генів.

Таким чином, недостатній або надлишковий антиагрегантний ефект АСК може бути обумовлений не тільки зміною ЦОГ-1, що синтезується, але і зміною його кількості. Дані літератури про зв'язок різних поліморфних маркерів генів-кандидатів з ефективністю антиагрегантної терапії АСК нечисленні та суперечливі. У зв'язку з цим на сьогодні неможливо виділити генетичні предиктори ефективності АСК, як і того чи іншого антиагреганта.

Продовження досліджень у цій галузі в майбутньому дозволить прогнозувати реакцію пацієнта на той чи інший лікарський засіб і, отже, індивідуалізувати підхід до вибору та режиму дозування антиагрегантних препаратів, що сприятиме зниженню частоти розвитку побічних реакцій.

Терапевтична тактика для подолання резистентності до аспірину

До цих пір відсутні великі клінічні дослідження, у яких вивчалася б терапевтична тактика при виявленні АР, і тому немає відповіді на багато питань, що постають при цьому. Якою має бути оптимальна антиагрегантна терапія із біохімічно верифікованою АР? З наявних даних можна припустити, що в певної частини хворих (наприклад, з ожирінням) за допомогою підвищення добової дози АСК можна подолати АР. Дані L. Maschi та співавт. [24] вказують на те, що самостійна або комбінована терапія пацієнтів з АР за допомогою клопідогрелю викликала збільшення частоти позитивного результату. Це підтвердило результати дослідження J.W. Eikelboom і G.J. Hankey [25]. Вони повідомляють про виражену антиагрегантну дію клопідогрелю у хворих з недостатньою ефективністю АСК як превентивного препарату.

Через взаємодію ібупрофену та АСК пацієнтам слід рекомендувати використовувати альтернативні нестероїдні протизапальні засоби або застосовувати індивідуальну дозу ібупрофену через 30 хв після прийому всередину АСК швидкого вивільнення або за 8 годин перед прийомом АСК. Для подолання псевдорезистентності, пов'язаної з використанням АСК у кишковорозчинній оболонці, для проведення антиагрегантної терапії слід використовувати звичайний аспірин, який як антиагрегант має прості фармакокінетичні характеристики.

ВИСНОВОК

У висновку наводимо заходи, спрямовані на оптимізацію клінічної ефективності АСК як антиагреганта:

- відмова від куріння;
- призначення адекватної дози;
- підвищення прихильності до прийому препарату;
- уникнення спільного призначення НПЗП;
- відмова від кишковорозчинних форм АСК;
- використання альтернативних антиагрегантних препаратів;
- корекція дози АСК залежно від маси тіла.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів та власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

Внесок авторів у написання статті. Генделека Г.Ф. — аналіз та інтерпретація даних, написання статті; концепція і дизайн дослідження; Генделека А.М. — збір даних, редагування статті.

References

1. Bhatt DL, Topol EJ. Scientific and therapeutic advances in antiplatelet therapy. *Nat Rev Drug Discov.* 2003;2(1):15-28. doi: 10.1038/nrd985.
2. Mehta JL, Mohandas B. Aspirin resistance: Fact or fiction? A point of view. *World J Cardiol.* 2010;2(9):280-8. doi: 10.4330/wjcv.2.i9.280.
3. Kim KE, Woo KS, Goh RY, Quan ML, Cha KS, Kim MH, Han JY. Comparison of laboratory detection methods of aspirin resistance in coronary artery disease patients. *Int J Lab Hematol.* 2010;32(1 Pt 2):50-5. doi: 10.1111/j.1751-553X.2008.01119.x.
4. Du G, Lin Q, Wang J. A brief review on the mechanisms of aspirin resistance. *Int J Cardiol.* 2016;220:21-6. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.06.104.
5. Floyd CN, Ferro A. Mechanisms of aspirin resistance. *Pharmacol Ther.* 2014;141(1):69-78. doi: 10.1016/j.pharmthera.2013.08.005.
6. Friend M, Vucenic I, Miller M. Research pointers: Platelet responsiveness to aspirin in patients with hyperlipidaemia. *BMJ.* 2003;326(7380):82-3. doi: 10.1136/bmj.326.7380.82.
7. Macchi L, Sorel N, Christiaens L. Aspirin resistance: definitions, mechanisms, prevalence, and clinical significance. *Curr Pharm Des.* 2006;12(2):251-8. doi: 10.2174/138161206775193064.
8. Rolando B, Lazzarato L, Donnola M, et al. Water-soluble nitric-oxide-releasing acetylsalicylic acid (ASA) prodrugs. *Chem Med Chem.* 2013;8(7):1199-209. doi: 10.1002/cmdc.201300105.
9. Alsop RJ, Barrett MA, Zheng S, Dies H, Rheinstüter MC. Acetylsalicylic acid (ASA) increases the solubility of cholesterol when incorporated in lipid membranes. *Soft Matter.* 2014;10(24):4275-86. doi: 10.1039/c4sm00372a.
10. Nokhodchi A, Ghafourian T, Nashed N, et al. Solubility Study of Acetylsalicylic Acid in Ethanol + Water Mixtures: Measurement, Mathematical Modeling, and Stability Discussion. *AAPS Pharm Sci Tech.* 2021;23(1):42. doi: 10.1208/s12249-021-02192-7.
11. Peltonen L, Liljeroth P, Heikkilä T, Kontturi K, Hirvonen J. Dissolution testing of acetylsalicylic acid by a channel flow method-correlation to USP basket and intrinsic dissolution methods. *Eur J Pharm Sci.* 2003;19(5):395-401. doi: 10.1016/s0928-0987(03)00140-4.
12. Suwalsky M, Belmar J, Villena F, Gallardo MJ, Jemioła-Rzeminska M, Strzalka K. Acetylsalicylic acid (aspirin) and salicylic acid interaction with the human erythrocyte membrane bilayer induce in vitro changes in the morphology of erythrocytes. *Arch Biochem Biophys.* 2013;539(1):9-19. doi: 10.1016/j.abb.2013.09.006.
13. Zimmermann P, Curtis N. The effect of aspirin on antibiotic susceptibility. *Expert Opin Ther Targets.* 2018 Nov;22(11):967-972. doi: 10.1080/14728222.2018.1527314.
14. Di Bella S, Luzzati R, Principe L, et al. Aspirin and Infection: A Narrative Review. *Biomedicines.* 2022;10(2):263. doi: 10.3390/biomedicines10020263.
15. Grosser T, Fries S, Lawson JA, Kapoor SC, Grant GR, FitzGerald GA. Drug resistance and pseudo-resistance: an unintended consequence of enteric coating aspirin. *Circulation.* 2013 Jan 22;127(3):377-85. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.117283.
16. Cotter G, Shemesh E, Zehavi M, et al. Lack of aspirin effect: aspirin resistance or resistance to taking aspirin? *Am Heart J.* 2004;147(2):293-300. doi: 10.1016/j.ahj.2003.07.011.
17. Ohmori T, Yatomi Y, Nonaka T, et al. Aspirin resistance detected with aggregometry cannot be explained by cyclooxygenase activity: involvement of other signaling pathway(s) in cardiovascular events of aspirin-treated patients. *J Thromb Haemost.* 2006;4(6):1271-8. doi: 10.1111/j.1538-7836.2006.01958.x.
18. Undas A, Placzkiewicz-Jankowska E, Zieliński L, Tracz W. Lack of aspirin-induced decrease in thrombin formation in subjects resistant to aspirin. *Thromb Haemost.* 2007 Jun;97(6):1056-8.
19. Dawson J, Quinn T, Rafferty M, et al. Aspirin resistance and compliance with therapy. *Cardiovasc Ther.* 2011;29(5):301-7. doi: 10.1111/j.1755-5922.2010.00188.x.
20. Grinstein J, Cannon CP. Aspirin resistance: current status and role of tailored therapy. *Clin Cardiol.* 2012;35(11):673-81. doi: 10.1002/clc.22031.
21. Anfossi G, Russo I, Trovati M. Platelet resistance to the anti-aggregating agents in the insulin resistant states. *Curr Diabetes Rev.* 2006 Nov;2(4):409-30. doi: 10.2174/1573399810602040409.
22. ASCEND Study Collaborative Group, Bowman L, Mafham M, Wallendszus K, et al. Effects of Aspirin for Primary Prevention in Persons with Diabetes Mellitus. *N Engl J Med.* 2018;379(16):1529-1539. doi: 10.1056/NEJMoa1804988.
23. Halushka MK, Walker LP, Halushka PV. Genetic variation in cyclooxygenase 1: effects on response to aspirin. *Clin Pharmacol Ther.* 2003 Jan;73(1):122-30. doi: 10.1067/mcp.2003.1.
24. Macchi L, Sorel N, Christiaens L. Aspirin resistance: definitions, mechanisms, prevalence, and clinical significance. *Curr Pharm Des.* 2006;12(2):251-8. doi: 10.2174/138161206775193064.
25. Eikelboom JW, Hankey GJ. Aspirin resistance: a new independent predictor of vascular events? *J Am Coll Cardiol.* 2003 Mar 19;41(6):966-8. doi: 10.1016/s0735-1097(02)03013-9.

Отримано/Received 20.02.2022

Рецензовано/Revised 25.03.2022

Прийнято до друку/Accepted 01.04.2022 ■

Information about authors

Grygorii Gendeleka, MD, PhD, Professor, Department of internal medicine 1, Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine; e-mail: gegefa53@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-5879-9279>
Antonina Gendeleka, physician, Municipal non-profit enterprise CPMSD 5, Odessa

Conflicts of interests. Authors declare the absence of any conflicts of interests and their own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of their manuscript.

Authors contributions: *G.F. Gendeleka* — acquisition and drafting of data, writing of the article, concept and design of the study; *A.N. Gendeleka* — acquisition of data, editing.

*G.F. Gendeleka*¹, *A.N. Gendeleka*²

¹ *Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine*

² *Municipal Non-Profit Enterprise "Primary Health Care Centre 5", Odessa, Ukraine*

Aspirin resistance: causes, clinical significance, correction

Abstract. Aspirin is the most frequently prescribed antiplatelet agent today. It exerts its antiplatelet effect by irreversible inactivation of the platelet cyclooxygenase-1, resulting in an irreversible inhibition of thromboxane-A2 formation. The clinical benefit of antiplatelet therapy with *acetylsalicylic acid* (ASA) in high risk patients has been convincingly demonstrated through the results of multiple placebo-controlled trials. Nevertheless, a large number of patients treated with aspirin suffers an adverse cardiovascular event. This observation led to the concept of "aspirin resistance". The mechanisms of aspirin resistance remain to be determined, although different theories are being discussed. Several tests are used to assess resistance to ASA *in vitro*. Depending on which assay is used and which population is tested, the prevalence of aspirin resistance varies between 5 % and 60 %. So far, it was not possible to define a clear gold standard for detecting aspirin resistance, which considers both, biochemical data and clinical events, and correlates them in a reproducible way. The clinical

implications of aspirin resistance are well-documented through a lot of studies, which conclude that resistance to aspirin *in vitro* is associated with a significant increased risk for adverse cardiovascular events in cardiovascular patients. Insufficient or excessive antiplatelet effect of acetylsalicylic acid may be due not only to changes in the synthesized cyclooxygenase-1, but also to changes in its amount. Literature data on the association of various polymorphic markers of candidate genes with the effectiveness of antiplatelet therapy of ASA are few and contradictory. Therefore, it is currently impossible to identify genetic predictors of the effectiveness of ASA as well as any antiplatelet agent. Continuation of research in this area in the future will predict the patient's response to a drug and, therefore, individualize the approach to the choice and dosage of antiplatelet drugs, which will reduce the incidence of adverse reactions.

Keywords: aspirin; antiplatelet treatment; aspirin resistance; acetylsalicylic acid; platelet aggregation