

Choroba dróg oddechowych zaostrzona przez aspirynę (AERD) jest odrębnym fenotypem astmy. AERD jest istotnym problemem klinicznym, ponieważ charakteryzuje się nadwrażliwością na aspirynę, obecnością polipów nosa oraz zapaleniem nosa i zatok przynosowych, nadprodukcją leukotrienów cysteinylowych (cys-LTs) i aktywacją mastocytów. W polipach nosa u chorych z AERD stwierdza się w przestrzeni pozanaczyniowej istotnie więcej leukocytów wraz z przyległymi do nich płytkami krwi niż w polipach od pacjentów chorych na astmę dobrze tolerujących aspirynę (*Blood 2012;119:3790-8*). Ponadto, odsetek krążących neutrofilów, eozynofiliów i monocytów wraz z przyległymi do nich płytkami krwi jest znacząco wyższy we krwi pacjentów z AERD niż u chorych na astmę dobrze tolerujących aspirynę (*Blood 2012;119:3790-8*), a przyległe płytki krwi prowadzą do zwiększonej produkcji leukotrienów (LTs), co przyczynia się do objawów utrzymującego się zapalenia dróg oddechowych (*J Allergy Clin Immunol. 2014;133:1692-701*).

Istnieje szereg biomarkerów stosowanych do oceny aktywacji płytek, wśród których wiele może okazać się przydatnymi u pacjentów z astmą, jak czynniki zwięzające oskrzela np. tromboksan A2 i czynnik aktywujący płytki (PAF) oraz czynniki chemotaktyczne dla eozynofiliów np. PAF i czynnik płytkowy 4.

Receptory purynergiczne (P2Y<sub>12</sub>) zależne od difosforanu adenozy (ADP) odgrywają zasadniczą rolę w aktywacji i agregacji płytek poprzez złożoną kaskadę następujących po sobie procesów. W praktyce klinicznej stosuje się kilka leków, które łączą się z receptorem P2Y<sub>12</sub> i wybiórczo oraz nieodwracalnie hamują receptor P2Y<sub>12</sub>. Przypuszcza się, że inhibitory receptora P2Y<sub>12</sub> (np. klopidogrel) mogą być skuteczne w leczeniu ostrych reakcji oddechowych wywołanych przez aspirynę oraz przewlekłego stanu zapalnego u pacjentów z AERD, ponieważ 1) inhibitory receptora P2Y<sub>12</sub> ograniczają powstawanie agregatów płytkowo-leukocytarnych, oraz 2) receptory P2Y<sub>12</sub> są niezbędne do zależnego od płytek prozapalnego działania cys-LTs.

Wyniki niniejszego badania dotyczącego astmy z nadwrażliwością na aspirynę pozwolą wyznaczyć nowe cele i hipotezy badawcze: Doustne podanie klopidogrelu spowoduje 1) spadek liczby agregatów leukocytarno-płytkowych, 2) zmniejszenie ogólnoustrojowej (mierzonej w moczu i surowicy krwi) oraz lokalnej (mierzonej w supernatancie płwociny indukowanej) biosyntezy biomarkerów aktywacji płytek u pacjentów z AERD; Zakładamy, że mediatory zapalne mierzone w supernatancie płwociny indukowanej odzwierciedlają proces zapalny w drzewie oskrzelowym *in vivo*. 2) Doustne podanie klopidogrelu zmniejszy ogólnoustrojową oraz lokalną biosyntezę cys-LTs u pacjentów z AERD. 3) Wierzymy, iż wstępna terapia klopidogrelem zapobiegnie ostrym reakcjom wywołanym przez aspirynę podczas próby aspirynowej u pacjentów z AERD.

Celem badania jest odpowiedź na następujące pytania: 1. Czy doustne podanie klopidogrelu wpływa na poziom krążących leukocytów z przyległymi do nich płytkami krwi i bioaktywnych mediatorów płytek [tromboxan B<sub>2</sub> (TXB<sub>2</sub>), sP-selektyna (rozpuszczalna P-selektyna), czynnik płytkowy 4 (PF<sub>4</sub>/CXCL<sub>4</sub>) i sCD40L (rozpuszczalny ligand CD40)] oraz cys-LTs mierzonych w indukowanej płwocinie (materiał uzyskany z oskrzeli) i w moczu? 2. Jaki jest związek między bioaktywnymi mediatorami płytek, poziomem cys-LTs w supernatancie płwociny indukowanej oraz dawką prowokacyjną aspiryny (PD<sub>20</sub>- dawka aspiryny powodująca 20% spadek FEV<sub>1</sub>)? 3. Czy wstępne leczenie klopidogrelem zapobiega ostrym reakcjom indukowanym przez aspirynę?

Niniejsze badanie *in vivo* rzuci nowe światło na rolę płytek krwi u pacjentów z astmą i nadwrażliwością na aspirynę. To badanie jest pierwszym tego typu projektem, który może prowadzić do nowych możliwości leczenia przeciwplatekowego u pacjentów z AERD. W przyszłości konieczna będzie dalsza ocena długoterminowej (np. w ciągu 1 roku) skuteczności leczenia inhibitorami płytkowymi przewlekłego stanu zapalnego oskrzeli u pacjentów z AERD.