

Czy nadwrażliwość na kwas acetylosalicylowy uniemożliwia jego stosowanie w chorobie niedokrwiennej serca?

Ewa Podolecka¹, Magdalena Gawron-Kiszka²

¹Klinika Choroby Wieńcowej Instytutu Kardiologii w Warszawie
²Oddział Chorób Wewnętrznych PZZOZ w Będzinie

Kwas acetylosalicylowy (ASA, *acetylsalicylic acid*) jest szeroko stosowanym i dostępnym bez recepty lekiem. Ze względu na zdolność hamowania agregacji płytek krwi podaje się go w prewencji pierwotnej i wtórnej schorzeń układu sercowo-naczyniowego, szczególnie osobom z chorobą niedokrwinną serca i poddawanym zabiegom przezskórnej angioplastyki tętnic wieńcowych z implantacją stentów. Kwas acetylosalicylowy jest na ogół dobrze tolerowany, choć u niektórych chorych występują reakcje nadwrażliwości, uniemożliwiające jego stosowanie. W takich przypadkach można podjąć próbę odczulania, rozpoczynając od małej dawki ASA i zwiększając ją stopniowo do dawki docelowej 75–150 mg. Znanych jest kilka protokołów stosowanych podczas odczulania. Najbardziej znane to protokół Silbermana i protokół Wonga. Zgodnie z każdym z nich rozpoczynano od małej dawki ASA i stopniowo ją zwiększano w krótkich odstępach czasu. Wykazano, że w ciągu zaledwie kilku godzin możliwe jest szybkie i skuteczne odczulanie pozwalające na długoterminowe stosowanie leku.

Choroby Serca i Naczyń 2008, 5 (1), 28–30

Słowa kluczowe: aspiryna, nadwrażliwość, odczulanie

Kwas acetylosalicylowy (ASA, *acetylsalicylic acid*), powszechnie znany jako „aspiryna”, już od ponad 100 lat jest obecny na rynku farmaceutycznym [1]. W 1897 roku Felix Hoffman jako pierwszy zsyntetyzował ASA, który zastosował u swojego ojca chorego na reumatoidalne zapalenie stawów, a już 6 marca 1899 roku firma *Bayer* rozpoczęła produkcję leku [2, 3]. Kwas acetylosalicylowy działa przeciwzapalnie, przeciwgorączkowo i przeciwbólowo, ale także hamuje agregację płytek krwi. W 1950 roku Craven wysunął hipotezę, że ASA, wydłużając czas protrombinowy i czas krwawienia, działa przeciwkrzepliwie [4]. Działanie antyagregacyjne leku, skrupulat-

nie opisane przez Smitha i Willisa w 1971 roku, polega na nieodwracalnym, utrzymującym się do końca życia płytki krwi, blokowaniu cyklooksygenazy-1 (COX-1, *cyclooxygenase 1*) — enzymu szlaku przemian kwasu arachidonowego [5, 6]. Efektem jest zahamowanie syntezy prostaglandyn, szczególnie prostaglandyny E₂ (PGE₂, *prostaglandin E₂*) oraz uwalniania kwasu adenozynodifosforowego i tromboksanu A₂ z trombocytów, a tym samym zahamowanie agregacji płytek krwi [7].

Ze względu na udowodnioną skuteczność w profilaktyce i leczeniu schorzeń układu sercowo-naczyniowego ASA jest lekiem przeciwplateczkowym pierwszego rzutu, stosowanym zarówno w prewencji pierwotnej, jak i wtórnej [8, 9]. Długotrwałe podawanie ASA osobom obciążonym wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym obniża ryzyko zawału serca o 34%, udaru mózgu o 25% i zgonu o 18% [9]. Dowiedziono, że monoterapia pochodnymi tienopirydyny (klopidogrel, tiklopidyna) jest mniej skutecz-

Adres do korespondencji:

lek. Ewa Podolecka
I Klinika Choroby Wieńcowej Instytutu Kardiologii
ul. Alpejska 42, 04–628 Warszawa
tel.: 0 22 343 43 42, faks: 0 22 812 12 64
e-mail: epodolecka@interia.pl

na. Terapia skojarzona ASA i kłopidogrelem w niestabilnej chorobie wieńcowej jest korzystniejsza i w odległej obserwacji sprzyja zmniejszeniu liczby incydentów sercowo-naczyniowych oraz obniżeniu śmiertelności. Dotyczy to przede wszystkim chorych poddanych przezskórnej interwencji wieńcowej (PCI, *percutaneous coronary intervention*) z implantacją stentu. Skojarzone leczenie przeciwplatekcyjne zmniejsza ryzyko ostrej lub przewlekłej zakrzepicy w stencie [10, 11].

Szczególnie dużą korzyść ze stosowania ASA odnoszą osoby ze schorzeniem układu sercowo-naczyniowego i cukrzycą. Współtowarzysząca cukrzyca, wpływając niekorzystnie na układ homeostazy, zwiększa krzepliwość krwi. Zaburzenia gospodarki węglowodanowej korelują z podwyższonymi stężeniami fibrynogenu i D-Dimerów [12]. Erem i wsp. [13] wykazali podwyższone stężenia fibrynogenu, antytrombiny III (AT III, *antithrombin III*), inhibitora aktywatora plazminogenu typu 1 (PAI-1, *plasminogen activator inhibitor-1*) i aktywności czynnika von Willenbranda (vWF, *von Willebrand factor*) oraz wydłużony czas protrombinowy w grupie chorych na cukrzycę w porównaniu z osobami zdrowymi. Ponadto stwierdzili dodatnią korelację między stężeniem AT III i stężeniami cholesterolu całkowitego, lipoprotein o małej gęstości, triglicerydów i D-Dimerów.

Cukrzyca jest głównym, niezależnym, czynnikiem ryzyka wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych — pogarsza rokowanie i zwiększa śmiertelność po zdarzeniach sercowo-naczyniowych [14]. U osób z rozpoznaną chorobą niedokrwinną serca i cukrzycą śmiertelność w okresie 10 lat wynosi ponad 70% [15]. W przypadku niestabilnej choroby wieńcowej i ostrych zespołów wieńcowych bez uniesienia odcinka ST śmiertelność w obserwacji 60-miesięcznej jest także wyższa u chorych na cukrzycę (9,7% vs. 4,9%; $p = 0,292$) [16, 17]. Kwas acetylosalicylowy — bardzo skuteczny, tani i na ogół dobrze tolerowany lek — u niektórych pacjentów może wywoływać działania niepożądane związane z nadwrażliwością [18, 19]. Nadwrażliwość w populacji ogólnej wynosi 0,6–2,5%, a u osób dorosłych z astmą — 4,3–11%; częściej występuje wśród kobiet [20]. Reakcje uczuleniowe najczęściej objawiają się wodnistą wydzieliną z nosa, pokrzywką czy zlewnym rumieniem obejmującym skórę górnej części ciała. Mogą także spowodować, groźne dla zdrowia i życia chorego, napad duszności i obrzęk naczynioruchowy Quinckiego [21, 22]. Powszechnie znana jest triada aspirynowa, w której obok astmy i polipów jamy nosowej wystę-

puje nadwrażliwość na ASA [23]. Astma aspirynowa, stanowiąca około 10–15% wszystkich postaci astmy, częściej występuje u kobiet. U osób wykazujących nietolerancję leku stwierdzono wzrost stężeń mediatorów prozapalnych — leukotrienów cysteinylowych (LTC₄, LTD₄, LTE₄) w wydzielinach ustrojowych [24]. Leukotrieny te są czynnikami chemotaksji dla leukocytów, wywołują skurcz oskrzeli i zwiększają przepuszczalność naczyń krwionośnych; działają 100 razy silniej niż histamina.

Gdy u chorego występują objawy niepożądane, często zbyt pochopnie rezygnuje się ze stosowania tego bardzo skutecznego i dobrego leku. Należy pamiętać i rozważyć celowość alternatywnego rozwiązania, jakim jest odczulanie, które zwykle umożliwia dalsze leczenie za pomocą ASA [20, 22].

Odczulanie rozpoczyna się małymi dawkami leku, podawanymi w regularnych odstępach czasu, aż do uzyskania dawki terapeutycznej, monitorując jednocześnie podstawowe parametry życiowe i obecność ewentualnych reakcji nadwrażliwości [25, 26].

Obecnie nie ma zaleceń wskazujących, jakie dawki leku i w jakich odstępach czasu należałoby stosować, prowadząc terapię odczuleniową. Silberman i wsp. [25] poddali próbie odczulania 16 osób z udokumentowanym wywiadem nadwrażliwości na ASA i klinicznymi wskazaniami do stosowania leku ze względu na planowany zabieg PCI. Terapię prowadzono w 2 grupach. W pierwszej rozpoczęto od suplementacji 1 mg ASA i zwiększano dawkę co 30 minut, aż do osiągnięcia dawki terapeutycznej wynoszącej 100 mg podawanych w ciągu 3,5 godzin. W drugiej grupie zastosowano krótszy protokół trwający 2,5 godzin, rozpoczynając od 5 mg i zwiększając dawkę leku (5, 10, 20, 40, 75 mg) w jednakowych odstępach czasu do 75 mg. U 14 osób (88%) otrzymano natychmiastową tolerancję ASA i kontynuowano u nich terapię, nie stwierdzając objawów niepożądanych w obserwacji odległej (13,7 mies.).

Wong i wsp. [26], w badaniu obejmującym 11 osób, w tym 9 z chorobą naczyń wieńcowych, rozpoczęli odczulanie od małej dawki leku — 0,1 mg, stopniowo ją zwiększając co 10–30 minut. Stosowano następujące sekwencje dawek: 0,1 mg, 0,3 mg, 1, 3 mg, 10 mg, 20 mg, 40 mg, 81 mg, 162 mg, 325 mg. U 9 pacjentów poddanych leczeniu, zarówno w trakcie odczulania, jak i w czasie obserwacji odległej (1–24 mies.), nie stwierdzono żadnych działań niepożądanych. U 2 pozostałych osób, z przewlekłą pokrzywką w wywiadzie, odczulanie przerwano z powodu rozwijającego się obrzęku naczynioruchowego [26]. Protokół Wonga i wsp.

[27] jest najczęściej stosowany u chorych z niestabilną chorobą wieńcową, ponieważ umożliwia przeprowadzenie szybkiej terapii odczuleniowej w krótkim czasie. Osoby z astmą aspirynową najczęściej odczuła się według protokołu Szczeklika i Stevensona trwającego 2–3 dni i polegającego na stopniowym zwiększaniu dawki ASA do 400–650 mg [22]. Odczulanie jest bezpieczne i pomyślne wśród wielu chorych, z wyjątkiem wykazujących przewlekłą pokrzywkę i obrzęk naczynioruchowy Quinckiego. Pokrzywka wywołana nietolerancją ASA stanowi aż 35% zwykłych pokrzywek. W literaturze są przedstawiane przypadki stosowania diety aspirynowej u osób z pokrzywką wywołaną ASA. Dieta ta składa się z chleba, ziemniaków, ryżu, świeżego mięsa, białego sera, masła (1 łyżeczka/d.), słabej herbaty i wody, czyli produktów niezawierających salicylanów [28]. Nie znajduje ona jednak zastosowania w praktyce klinicznej, gdy wskazane jest podawanie ASA.

Efekt odczulania jest czasowy, ponieważ nie jest to immunoterapia. Po zaprzestaniu stosowania ASA nad-

wrażliwość na lek pojawia się ponownie po kilku dniach. Jeśli stosowanie ASA przerwano, to proces odczulania powinien być przeprowadzony ponownie [25]. Warto podkreślić, że jeżeli występuje wysokie stężenie IgE — reakcja typu I według Gella i Coombsa — to leczenie przeciwpłytkowe można rozpocząć bez wcześniejszego odczulania. W takich przypadkach terapię rozpoczyna się małymi dawkami ASA. Powoduje to zmniejszenie produkcji leukotrienów, liczby receptorów i obniżenie stężeń histaminy i tryptazy [5].

U osób poddanych skutecznemu odczulaniu stwierdzono w obserwacji odległej zmniejszoną i utrzymującą się na takim poziomie, jak w grupie kontrolnej, produkcję leukotrienów B_4 , co prawdopodobnie wiąże się z wpływem terapii odczuleniowej na metabolizm kwasu arachidonowego [29]. Osoby z nadwrażliwością na ASA, u których lek jest wskazany, można skutecznie i szybko odczulać. U większości osób poddanych terapii odczuleniowej możliwe jest uzyskanie tolerancji leku i dalsze długotrwałe leczenie.

PIŚMIENICTWO

- Jack D.B. One hundred years of aspirin. *Lancet* 1997; 350: 437–439.
- MacLagan T. The treatment of acute rheumatism by salicin and salicylic acid. *Lancet* 1876; 1: 342–344.
- Sneider W. The discovery of aspirin: a reappraisal. *Br. Med. J.* 2000; 321: 1591–1594.
- Miner J., Hoffhines A. The discovery of aspirin's antithrombotic effects. *Tex. Heart Inst. J.* 2007; 34: 179–186.
- Smith J.B., Willis A.L. Aspirin selectively inhibits prostaglandin production in human platelets. *Nat. New Biol.* 1971; 231: 235–237.
- Szczeklik A., Gryglewski R.J., Grodzińska L. i wsp. Platelet aggregability, thromboxane A_2 and malonaldehyde formation following administration of aspirin to man. *Thromb. Res.* 1979; 15: 405–413.
- Patrono C., Ciabattini G., Patrignani P. i wsp. Clinical pharmacology of platelet cyclooxygenase inhibition. *Circulation* 1985; 72: 1177–1184.
- Lauer M.S. Clinical practice: aspirin for primary prevention of coronary events. *N. Engl. J. Med.* 2002; 17: 552–558.
- Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomized trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *Br. Med. J.* 2002; 324: 71–86.
- Grines C., Bonow R., Casey D. i wsp. Prevention of premature discontinuation of dual antiplatelet therapy in patients with coronary artery stents. *Circulation* 2007; 115: 813–818.
- Leon M.B., Baim D.S., Popma J.J. i wsp. A clinical trial comparing three anti-thrombotic-drug regimens after coronary-artery stenting. Stent Anticoagulation Restenosis Study Investigators. *N. Engl. J. Med.* 1998; 339: 1665–1671.
- Coban E., Sari R., Ozdogan M. i wsp. Levels of plasma fibrinogen and d-dimer with impaired fasting glucose. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes* 2005; 113: 35–37.
- Erem C., Hacıhasanoglu A., Celik S. i wsp. Coagulation and fibrinolysis parameters in type II diabetic patients with and without diabetic vascular complications. *Med. Princ Pract.* 2005; 14: 22–30.
- Malmberg K., Yusuf S., Gerstein H.C. i wsp. Impact of diabetes on long-term prognosis in patients with unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction: results of the OASIS (Organization to Assess Strategies for Ischemic Syndromes) Registry. *Circulation* 2000; 102: 1014–1019.
- Carli M., Hachamovitch R. Should we screen for occult coronary artery disease among asymptomatic patients with diabetes? *J. Am. Coll. Cardiol.* 2005; 45: 50–53.
- Muller C., Neumann F.J., Ferenc M. i wsp. Impact of diabetes mellitus on long-term outcome after unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction with a very early invasive strategy. *Diabetologia* 2004; 47: 1188–1195.
- Norhammar A., Malmberg K., Diderholm E. i wsp. Diabetes mellitus: the major risk factor in unstable coronary artery disease even after consideration of the extent of coronary artery disease and benefits of revascularization. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2004; 43: 585–591.
- Gollapudi R.R., Teirstein P.S., Stevenson D.D. i wsp. Aspirin sensitivity: implications for patients with coronary artery disease. *JAMA* 2004; 292: 3017–3023.
- Namazya J.A., Simon R.A. Sensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2002; 89: 542–550.
- Pfaar O., Klimek L. Aspirin desensitization in aspirin intolerance: update on current standards and recent improvements. *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* 2006; 6: 161–166.
- Manning M.E., Stevenson D.D., Mathinson D.A. Reactions to aspirin and other non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Immunol. Allergy Clin. North Am.* 1992; 12: 611–631.
- Schaefer O., Gore J. Aspirin sensitivity: the role for aspirin challenge and desensitization in postmyocardial infarction patients. *Cardiology* 1999; 91: 8–13.
- Szczeklik A., Stevenson D.D. Aspirin-induced asthma: advances in pathogenesis and management. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1999; 104: 5–13.
- Arm J., Austen K. Leukotriene receptors and aspirin sensitivity. *N. Engl. J. Med.* 2002; 347: 1524–1526.
- Silberman S., Neukirch-Stoop C., Steg P.G. Rapid desensitization procedure for patients with aspirin hypersensitivity undergoing coronary stenting. *Am. J. Cardiol.* 2005; 95: 509–510.
- Wong J.T., Nagy C.S., Krinzman S.J. i wsp. Rapid oral challenge-desensitization for patients with aspirin-related urticaria-angioedema. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2000; 105: 997–1001.
- Ramanuja S., Breall J., Kalaria V. Approach to "aspirin allergy" in cardiovascular patients. *Circulation* 2004; 110: 1–4.
- Wojnerowicz-Grajewska M., Bowszyc J., Silny W. i wsp. Pokrzywka aspirynowa w materiale chorych Kliniki Dermatologicznej w Poznaniu. *Przeg. Derm.* 1986; 73: 115–119.
- Juergens U.R., Christiansen S.C., Stevenson D.D. i wsp. Inhibition of monocyte leukotriene B_4 production following aspirin desensitization. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1995; 96: 148–156.