

Kwas acetylosalicylowy — podstawa leczenia przeciwplatekowego

Grzegorz Grzešek^{1,2}, Marek Koziński¹, Eliano Pio Navarese¹, Aldona Kubica³,
Elżbieta Grzešek⁴, Jacek Kubica¹, Mariusz Zieliński²

¹Katedra i Klinika Kardiologii i Chorób Wewnętrznych *Collegium Medicum* im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu

²Katedra i Zakład Farmakologii i Terapii *Collegium Medicum* im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu

³Katedra i Zakład Promocji Zdrowia *Collegium Medicum* im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu

⁴Katedra i Klinika Pediatrii, Hematologii i Onkologii *Collegium Medicum* im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu

Streszczenie

Kwas acetylosalicylowy (ASA), początkowo stosowany jako lek przeciwbólowy, przeciwgorączkowy i przeciwzapalny, stanowi obecnie fundament farmakoterapii kardiologicznej. W pracy przedstawiono mechanizm przeciwplatekowego działania ASA, zestawiono i poddano dyskusji wyniki badań dotyczących tego leku w prewencji pierwotnej choroby wieńcowej, w leczeniu jej stabilnej postaci oraz w terapii i prewencji wtórnej ostrych zespołów wieńcowych. Szczególny nacisk położono na zagrożenia związane z terapią ASA, zwłaszcza powikłania krwotoczne, i możliwości zapobiegania im. Omówiono także aktualne dane na tematy: optymalnej dawki ASA u pacjentów z chorobą wieńcową oraz przyczyn i znaczenia oporności na ten lek. (Folia Cardiologica Excerpta 2011; 6, 1: 49–61)

Słowa kluczowe: choroba wieńcowa, leczenie, prewencja, powikłania, dawkowanie

Wstęp

Terapeutyczne właściwości salicylanów znane są już od ponad 2400 lat [1]. Hipokrates po raz pierwszy zaobserwował przeciwbólowy efekt przeżuwanych liści wierzby. Galen zaś opisał ich działanie przeciwgorączkowe i przeciwzapalne. Opracowanie technologii syntezy chemicznej aktywnej substancji, kwasu salicylowego, na potrzeby przemysłowe w połowie XIX wieku jest jednocześnie datą wyznaczającą początek istnienia farmacji opierającej się na chemicznej syntezie leków. Ze wzglę-

du na działania niepożądane, głównie ze strony przewodu pokarmowego, poszukiwano lepiej tolerowanej pochodnej kwasu salicylowego. Pochodną taką okazał się kwas acetylosalicylowy (ASA, *acetylsalicylic acid*) wyprodukowany przez Felixa Hoffmanna w 1897 roku, a wprowadzony do lecznictwa 2 lata później przez firmę Bayer.

Właściwości przeciwplatekowe ujawniły się początkowo jako działanie niepożądane leku. Pierwsze wzmianki na temat potencjalnie korzystnego działania ASA w leczeniu i prewencji zakrzepowych powikłań miażdżycy pojawiły się w połowie XX wie-

Adres do korespondencji: Dr hab. n. med. Grzegorz Grzešek, Katedra i Klinika Kardiologii i Chorób Wewnętrznych *Collegium Medicum* UMK, ul. M. Skłodowskiej-Curie 9, 85–094 Bydgoszcz, tel.: (52) 585 40 23, faks: (52) 585 40 24, e-mail: ggrzesk@cm.umk.pl

ku [2–4]. Jednak właściwe miejsce ASA w farmakoterapii kardiologicznej określiły dopiero randomizowane badania kliniczne przeprowadzone 30–40 lat później. Do chwili obecnej ASA jest najdłużej stosowanym lekiem przeciwplatek. Należy jednocześnie podkreślić, że schorzenia układu sercowo-naczyniowego, jak choroba wieńcowa i udar mózgu, stanowią obecnie dominującą przyczynę zgonów z Polsce.

Mechanizm działania

W przeciwplatekowym mechanizmie działania ASA zasadniczą rolę odgrywa nieodwracalna modyfikacja cyklooksygenazy typu 1 (COX-1) odpowiedzialnej za syntezę tromboksanu A_2 (TXA₂). Acetylacja seryny w pozycji 529 COX-1 powoduje zmianę w centrum aktywnym enzymu, uniemożliwiającą wiązanie kwasu arachidonowego [5]. Jednocześnie ASA powoduje acetylację seryny w pozycji 516 cyklooksygenazy typu 2 (COX-2), czego efektem jest metabolizm kwasu arachidonowego do kwasu 15-R-hydroksy-eikozatetrenowego [6]. Cyklooksygenaza typu 1 jest izoformą ulegającą ekspresji na błonach retikulum endoplazmatycznego wszystkich komórek, włączając płytki krwi, komórki błony śluzowej żołądka, nabłonka nerek i ściany naczyniowej. Z kolei izoforma COX-2 występuje na komórkach śródbłonna oraz może ulegać indukcji w stanach zapalnych przez cytokiny i czynniki wzrostu. Mimo że ASA nieodwracalnie blokuje zarówno COX-1, jak i COX-2, należy podkreślić, że jego powinowactwo z COX-1 jest około 170-krotnie większe. Cyklooksygenaza katalizuje reakcję utleniania kwasu arachidonowego do cyklicznych nadtlenków prostaglandyn (PGG₂, PGH₂), które są źródłem TXA₂ w płytkach krwi, prostacykliny (PGI₂) w śródbłonie i prostaglandyn w błonie śluzowej żołądka [7]. Zahamowanie syntezy TXA₂ i PGI₂ wywołuje efekt przeciwny, z tym że inhibicja produkcji PGI₂ przez ASA nie ma znaczenia klinicznego. Uważa się, że wynika to z możliwości odnawiania przez śródbłonek puli cyklooksygenazy, w przeciwieństwie do pozbawionych jądra komórkowego trombocytów. Dodatkowo acetylacja płytkowej frakcji cyklooksygenazy zachodzi w krążeniu wrotnym [8, 9]. Kwas acetylosalicylowy po przejściu przez wątrobę ulega deacetylacji, a powstały kwas salicylowy jest pozbawiony wpływu na czynność śródbłonnej cyklooksygenazy. Zahamowanie wytwarzania TXA₂, oprócz wpływu na aktywację i agregację trombocytów oraz zależny od TXA₂ skurcz naczyń, ogranicza także degranulację płytek i uwalnianie czynników wzrostu i cytokin [7]. Kwas acetylosalicylowy

nie ingeruje w właściwości płytek niezależne od TXA₂, czyli aktywację i agregację wywołane przez kolagen, trombinę, adenylozodifosforan (ADP) czy siły ścinające. Opisano także inne potencjalnie korzystne mechanizmy działania kwasu acetylosalicylowego u pacjentów z chorobą wieńcową. Zależne od ASA ograniczenie produkcji PGI₂ przez komórki śródbłonna prowadzi do wzrostu stężenia tlenu azotu, czego konsekwencją poprzez wpływ na cyklazę guanylową jest ujawnienie się hamującego oddziaływania neutrofilów na aktywność trombocytów [10, 11]. Zaobserwowano także zmniejszone tworzenie się trombin i wzmoczoną fibrynolizę pod wpływem dużych dawek ASA [12, 13]. Podanie kwasu acetylosalicylowego myszom pozbawionym receptora dla lipoprotein LDL, w dawce odpowiadającej 80 mg/dobę u dorosłego człowieka, powodowało spadek stężeń cząsteczki adhezji międzycząsteczkowej typu 1, białka chemotaktycznego dla monocytów typu 1, czynnika martwicy nowotworów alfa i interleukiny 12 w surowicy, redukowało ekspresję jądrowego czynnika kappaB, zmniejszała zawartość makrofagów w blaszkach miażdżycowych oraz hamowało powstawanie nowych blaszek miażdżycowych, bez wpływu na profil lipidowy [14].

Kliniczna ocena korzyści i zagrożeń związanych z terapią kwasem acetylosalicylowym

Poznanie mechanizmów prowadzących do aktywacji płytek krwi pozwoliło na powstanie nowych leków przeciwplatekowych. Podstawowym założeniem było tworzenie leków, których efektywność byłaby wyższa od dotychczas stosowanych, wobec tego naturalne było porównanie z ASA. Należy jednak pamiętać, że w przypadku leków przeciwplatekowych zmniejszenie zdolności płytek do tworzenia skrzepliny jest jednocześnie upośledzeniem hemostazy. Zwiększenie siły działania przeciwplatekowego grozi wzrostem ryzyka powikłań krwotocznych. Standardy leczenia przeciwplatekowego jako podstawową metodę farmakoterapii wskazują leczenie ASA, podczas gdy nowsze leki przeciwplatekowe stanowią uzupełnienie terapii w celu uzyskania działania synergistycznego albo są preparatami do stosowania zamiennego w przypadku nietolerancji czy braku efektywnego leczenia ASA.

Oceniając lek, należy uwzględnić dwa podstawowe aspekty jego działania. Lek przeciwplatekowy musi być skuteczny i redukować ryzyko wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych. Równie ważne jest bezpieczeństwo terapii, które można najprościej wyrazić jako ryzyko występowania jej

Tabela 1. Zależność między bezwzględny ryzykiem zdarzeń sercowo-naczyniowych, oczekiwanymi korzyściami z leczenia kwasem acetylosalicylowym i ryzykiem krwawienia z przewodu pokarmowego. Dane odnoszą się do liczby pacjentów z daną cechą w przeliczeniu na 1000 osób leczonych w ciągu 1 roku. Wyliczenia oparto na metaanalizie *Antithrombotic Trialists' Collaboration* [50]

Wskazanie	Roczne ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych	Redukcja ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych	Ryzyko krwawienia z przewodu pokarmowego
Mężczyźni z małym i średnim ryzykiem sercowo-naczyniowym	1–2	1–2	1–2
Nadciśnienie tętnicze	1–2	1–2	1–2
Stabilna dławica piersiowa	3–4	10	1–2
Przebyty zawał serca	7–8	20	1–2
Ostry zespół wieńcowy bez uniesienia odcinka ST	15	50	1–2

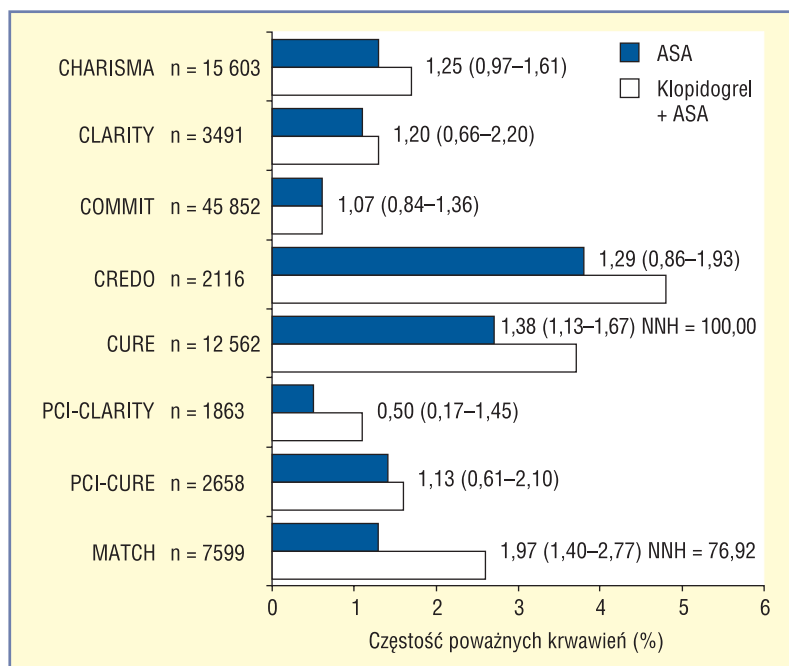
powikłań. Efektywność najczęściej określa się poprzez ocenę skuteczności redukcji ryzyka występowania zdarzeń niedokrwienych, w tym zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawałów serca niezakończonych zgonem, udarów mózgu i incydentów zakrzepicy w stencie. W przypadku leków przeciwplatekowych dobrą miarą odzwierciedlającą bezpieczeństwo terapii jest częstość występowania powikłań krwotocznych, takich jak udary krwotoczne mózgu, krwawienia z przewodu pokarmowego czy krwawienia wymagające przetaczania krwi. Porównywanie częstości poważnych krwawień w poszczególnych badaniach utrudniają, a niekiedy uniemożliwiają, różnice w przyjętych definicjach (m.in. definicje wg GUSTO, ISTH, OASIS, PLATO, TIMI).

U pacjentów z chorobą wieńcową korzyści z leczenia ASA zdecydowanie przewyższają ryzyko poważnych krwawień, w tym w szczególności z przewodu pokarmowego (tab. 1). Niemniej, u osób bez wcześniej rozpoznanej choroby wrzodowej przewlekle stosujących ASA w dawce 75–150 mg/dobę ryzyko krwawienia z górnego odcinka przewodu pokarmowego jest średnio 2-krotnie wyższe niż u nieleczonych ASA [15]. Przyjmowanie dojelitowych preparatów ASA nie zmniejsza dalej tego ryzyka, gdyż wynika ono z działania przeciwplatekowego, a nie toksycznego wpływu na błonę śluzową żołądka [16]. W zależności od wieku pacjenta, jego płci, wywiadu dotyczącego choroby wrzodowej i towarzyszącej terapii niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi ryzyko krwawienia z górnego odcinka przewodu pokarmowego w przebiegu leczenia ASA może różnić się bardzo znacznie i istotnie zależy od ryzyka podstawowego, to znaczy bez leczenia ASA [17]. Przykładowo, ryzyko krwawienia z górnego odcinka przewodu pokarmowego u męż-

czyzny w wieku 80 lat i powyżej, z wywiadem powiklanej choroby wrzodowej, przyjmującego niesteroidowe leki przeciwzapalne wynosi w zależności od stosowania ASA odpowiednio 30%/rok (leczony ASA) i 15%/rok (nieleczony ASA), podczas gdy analogiczne ryzyko u kobiety poniżej 60. roku życia, bez wywiadu choroby wrzodowej i niestosującej terapii niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi wynosi 0,08%/rok (leczona ASA) i 0,04%/rok (nieleczona ASA) [17].

Wraz z blokowaniem kolejnych receptorów platekowych rośnie ryzyko powikłań krwotocznych. W badaniu kliniczno-kontrolnym opublikowanym przez Hallasa i wsp. podwójna terapia przeciwplatekowa (ASA i klopidogrel) w porównaniu z niestosowaniem leczenia preparatami przeciwplatekowymi zwiększała 7,4-krotnie [95-procentowy przedział ufności (CI, *confidence interval*) 3,5–15,0] ryzyko poważnego krwawienia z górnego odcinka przewodu pokarmowego [18]. Łączne leczenie ASA i klopidogrelem przez 1 rok 124 osób wiązało się z ryzykiem wystąpienia 1 dodatkowego krwawienia. Częstości poważnych krwawień związanych ze skojarzoną terapią ASA i klopidogrelem w randomizowanych badaniach klinicznych przedstawiono na rycinie 1.

Duże nadzieje na poprawę profilu bezpieczeństwa terapii przeciwplatekowej wiąże się z inhibitorami pompy protonowej. Chan i wsp. w randomizowanym badaniu porównali skojarzone leczenie ASA iesomeprazolem z terapią klopidogrelem u 320 pacjentów z negatywnym wynikiem testu na obecność *Helicobacter pylori* i wywiadem krwawienia z wrzodu trawiennego w przebiegu leczenia ASA [19]. W grupie ASA i inhibitora pompy protonowej ponowne krwawienie z przewodu pokarmowego w trakcie 12 miesięcy leczenia zanotowano u 0,7%



Rycina 1. Porównanie częstości poważnych krwawień u pacjentów poddanych podwójnej terapii przeciwplatekowej [klopidogrel i kwas acetylosalicylowy (ASA)] i leczonych samym ASA. Na wykresie podano ryzyko względne wystąpienia poważnego krwawienia między porównywanymi grupami i jego 95-procentowy przedział ufności. W przypadku badań, w których różnica między grupami osiągnęła poziom istotności statystycznej, obliczono NNH (*number needed to harm*), czyli liczbę chorych, u których dodanie klopidogrelu do ASA wiązało się z wystąpieniem jednego dodatkowego poważnego krwawienia. Do określenia poważnego krwawienia użyto definicji stosowanych w próbach klinicznych. Badanie CHARISMA obejmuje pacjentów z licznymi czynnikami ryzyka miażdżycy lub potwierdzoną chorobą naczyń wieńcowych, mózgowych lub tętnic kończyn dolnych. Z kolei do badania MATCH rekrutowano chorych po świeżo przeżytym udarze mózgu lub napadzie przemijającego niedokrwienia mózgu. Pozostałe badania dotyczą pacjentów z chorobą wieńcową. W danych dotyczących badania CREDO podano liczbę poważnych krwawień, które wystąpiły między 28. dniem a 1. rokiem od randomizacji, gdyż wcześniej wszystkich pacjentów poddano niezaślepienemu leczeniu klopidogrelem

chorych w porównaniu z 8,6% osobami z grupy klopidogrelu ($p = 0,001$). Także famotydyna, bloker receptora H_2 , w porównaniu z placebo w randomizowanym badaniu klinicznym okazała się skuteczniejsza w zapobieganiu wrzodom trawiennym i zapaleniu przełyku u pacjentów leczonych kardjologicznymi dawkami ASA [20]. Niemniej, w innym randomizowanym badaniu famotydyna istotnie gorzej niż pantoprazol chroniła przed nawrotem owrzodzeń i nadżerek w przewodzie pokarmowym wywołanych ASA [21].

Także w kliniczno-kontrolnym badaniu Lana-sa i wsp. inhibitory pompy protonowej zmniejszyły u osób stosujących przewlekle ASA i klopidogrel ryzyko krwawienia z wrzodu trawiennego odpowiednio o 68% i 81%, nie wpływając w istotny sposób na ryzyko związane z terapią doustnymi antykoagulantami [22]. W jedynym randomizowanym, prospektywnym badaniu COGENT (*Clopidogrel and the Optimization of Gastrointestinal Events Trial*)

oceniano bezpieczeństwo stosowania omeprazolu w porównaniu z placebo u pacjentów z chorobą wieńcową leczonych ASA i klopidogrelem [23]. Wykazano znamienne zmniejszenie ryzyka krwawień z przewodu pokarmowego w grupie, w której terapię przeciwplatekową łączono ze stosowaniem inhibitora pompy protonowej. Jednocześnie nie stwierdzono różnic w częstości występowania incydentów sercowo-naczyniowych oraz zawałów serca w porównywanych grupach. Trzeba jednak zwrócić uwagę, że badanie to zostało przedwcześnie przerwane z powodu bankructwa sponsora. Dlatego, biorąc także pod uwagę niewielką liczbę zdarzeń klinicznych (odpowiednio 51 zdarzeń żołądkowo-jelitowych i 109 zdarzeń sercowo-naczyniowych w obu grupach łącznie), można mieć wątpliwości, czy siła tego badania była wystarczająca, aby udowodnić stawianą hipotezę.

Istnieją niejednoznaczne dane na temat możliwości wzajemnej interakcji między inhibitorami pompy protonowej i ASA. Wyniki przeprowadzone-

go przez autorów niniejszej pracy badania sugerują, że pantoprazol może nasilać działanie ASA stosowanego w postaci tabletek dojelitowych [24]. Z kolei Adamopoulos i wsp. nie obserwowali wpływu lansoprazolu na działanie ASA podawanego w dawce 30 mg/dobę [25].

Kwas acetylosalicylowy w profilaktyce pierwotnej choroby wieńcowej

Dobrym przykładem precyzującym rolę oceny ryzyka terapii jest stosowanie ASA w ramach profilaktyki pierwotnej choroby wieńcowej. W pierwszym randomizowanym badaniu, opublikowanym w 1988 roku [26], oceniano skuteczność ASA podawanego w dawce 500 mg dziennie. Badanie prowadzono w grupie 5139 zdrowych mężczyzn, lekarzy, otrzymujących ASA (3429 osób) lub placebo (1710 osób). Oceniano częstość występowania zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych, udarów mózgu i zawałów serca w czasie 6-letniej obserwacji. W grupie stosującej ASA liczba zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych była mniejsza o 6%, lecz różnica ta nie była znamienna statystycznie. Nie stwierdzono także różnic w częstości występowania zawału serca i udaru mózgu. Ryzyko obecności choroby wrzodowej było natomiast ponad 1,5-krotnie wyższe niż w grupie kontrolnej i różnica ta była istotna statystycznie.

W kolejnym badaniu klinicznym obejmującym grupę 22 071 mężczyzn stosowano ASA w dawce 325 mg co drugi dzień lub placebo [27]. Oceniano wpływ ASA na śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych, a także wpływ beta-karotenu na występowanie nowotworów. Projekt przerwano przedterminowo. Średni czas obserwacji wyniósł 60,2 miesiąca. Śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych nie różniła się istotnie w poszczególnych grupach [ryzyko względne (RR, *relative risk*) 0,96; 95% CI 0,60–1,54]. Natomiast w grupie przyjmującej ASA zaobserwowano redukcję ryzyka wystąpienia zawału serca (RR 0,56; 95% CI 0,45–0,70; $p < 0,00001$), co odpowiadało 254,8 incydentom/100 000 osób/rok w grupie ASA w porównaniu z 439,7 w grupie placebo. W grupie ASA większe było ryzyko wystąpienia choroby wrzodowej żołądka i dwunastnicy (RR 1,22; 95% CI 0,98–1,53, $p = 0,08$), a także ryzyko udaru krwotocznego mózgu (RR 2,14; 95% CI 0,96–4,77, $p = 0,06$).

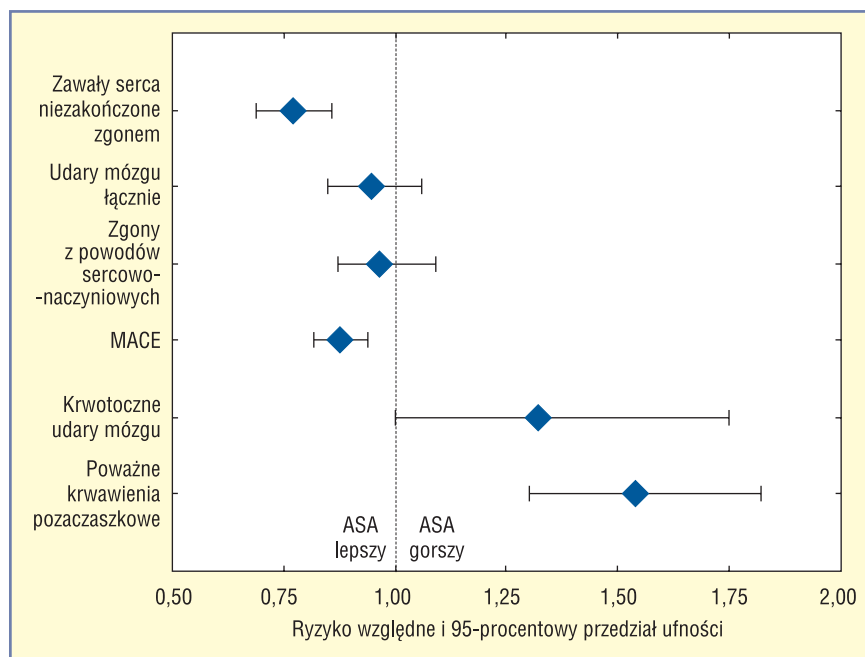
Powyższe badania dotyczyły zdrowych osób, z małym ryzykiem wystąpienia incydentu sercowo-naczyniowego. W kolejnych badaniach oceniano efektywność leczenia ASA u osób, u których ryzyko sercowo-naczyniowe było podwyższone w związku z obecnością czynników ryzyka.

W randomizowanym badaniu klinicznym HOT (*Hypertension Optimal Treatment*) 18 790 pacjentów przydzielono do grup otrzymujących ASA w dawce dobowej 75 mg lub placebo [28–30]. Wszystkich leczono z powodu nadciśnienia tętniczego, a także schorzeń współistniejących i dlatego byli oni obciążeni co najmniej jednym czynnikiem ryzyka choroby wieńcowej. Oceniano częstość występowania zawałów serca, udarów mózgu i zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych. Złożony punkt końcowy obejmujący powyższe elementy występował o 15% rzadziej w grupie leczonej ASA (8,9% *v.* 10,5%; RR 0,85; 95% CI 0,73–0,99), co wynikało z redukcji częstości zawałów serca w grupie leczonej, gdyż częstość udarów mózgu i śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych nie różniły się istotnie. Podobnie jak w poprzednich badaniach w grupie osób leczonych ASA rosło ryzyko krwawień.

Oceniano także efektywność ASA stosowanego w ramach prewencji pierwotnej jako jedynego leku lub razem z antagonistą witaminy K. W badaniu TPT (*Trombosis Prevention Trial*) wzięło udział 5499 pacjentów losowo przydzielonych do grup poddanych terapii ASA oraz warfaryną, samym ASA, samą warfaryną lub placebo [31]. W grupie osób leczonych ASA w porównaniu z grupą otrzymującą placebo znamienne zmniejszyła się częstość występowania złożonego punktu końcowego, którym był zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych i zawał serca (9,5% *v.* 11,8%; RR 0,81, 95% CI 0,66–0,99). Niestety, podobnie jak w poprzednich badaniach częstość krwawień we wszystkich grupach otrzymujących ASA była wyższa niż w grupie placebo.

Ocena skuteczności ASA (100 mg/dobę) w porównaniu z placebo była przedmiotem badania przeprowadzonego przez Roncaglionego i wsp. [32]. Próba obejmowała 4495 pacjentów z co najmniej jednym, dowolnym czynnikiem ryzyka choroby wieńcowej. Terapia ASA wiązała się z redukcją ryzyka zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych (1,44% *v.* 0,80%; RR 0,56; 95% CI 0,31–0,99) oraz zmniejszeniem ryzyka ocenianych łącznie incydentów sercowo-naczyniowych (8,2% *v.* 6,3%; RR 0,77; 95% CI 0,62–0,95). Niemniej, leczenie ASA prowadziło do istotnego zwiększenia ryzyka krwawień.

Inaczej przedstawiały się wyniki badania *Women's Health Study*, które objęło grupę 39 876 zdrowych kobiet losowo przydzielonych do grup ASA (100 mg/dobę) lub placebo [33]. W trakcie 10-letniej obserwacji oceniano występowanie zawałów serca, udarów mózgu i zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych. Stosowanie ASA nie wpłynęło w istotny sposób na częstość występowania złożonego punktu końcowego, chociaż za-



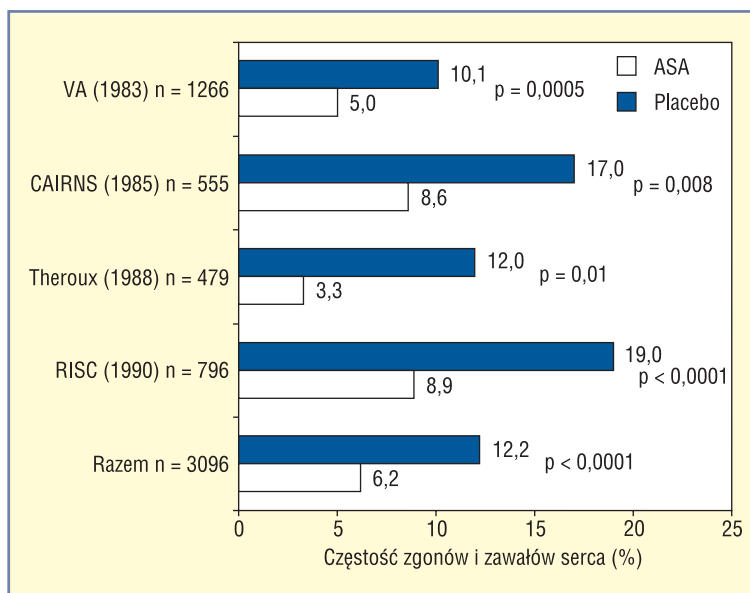
Rycina 2. Porównanie występowania zdarzeń niedokrwiennych i krwotocznych w prewencji pierwotnej w metaanalizie *Antithrombotic Trialists' Collaboration* [34]. MACE (*major adverse cardiac event*) — zdarzenia sercowo-naczyniowe (złożony punkt końcowy obejmujący zawały serca, udary mózgu, nagłe zgony sercowe, zgony z powodu zatorowości i krwawień)

znaczył się trend ku korzystnemu działaniu ASA (2,4 v. 2,6%; RR 0,91; 95% CI 0,80–1,03). Częstość występowania zawałów serca także nie różniła się między grupami. Podobnie jak w poprzednich badaniach stosowanie ASA znacząco zwiększyło ryzyko wystąpienia krwawień z przewodu pokarmowego (4,6% v. 3,8%; RR 1,22; 95% CI 1,10–1,34), a także krwawień wymagających przetoczenia koncentratu krwinek czerwonych (0,6% v. 0,5%; RR 1,40; 95% CI 1,07–1,83). Ciekawe zależności ujawniły się po wyodrębnieniu grupy kobiet młodszych i starszych, przy czym kryterium stanowił wiek 65 lat na początku badania. W grupie kobiet starszych ASA redukowało istotnie ryzyko incydentów sercowo-naczyniowych (RR 0,74; 95% CI 0,59–0,92), udaru mózgu (RR 0,70; 95% CI 0,49–1,00) oraz zawału serca (RR 0,66; 95% CI 0,44–0,97). Powyższe różnice nie występowały w grupie kobiet młodszych.

W metaanalizie *Antithrombotic Trialists' Collaboration* obejmującej powyższe badania dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa ASA w prewencji pierwotnej wykazano zmniejszenie ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych, spowodowane głównie redukcją ryzyka zawału serca, bez wpływu na śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych, przy towarzyszącym wzroście ryzyka powikłań krwotocznych (ryc. 2) [34]. Czynniki ryzyka choroby wieńco-

wej były zarazem czynnikami ryzyka krwawień. Z kolei w opublikowanej w *Journal of the American Medical Association* metaanalizie Bergera i wsp. uwzględniono wpływ płci na wyniki leczenia ASA [35]. Pod wpływem terapii tym lekiem stwierdzono zmniejszenie ryzyka udaru mózgu (wskutek redukcji ryzyka udaru niedokrwiennego) u kobiet oraz zmniejszenie ryzyka zawału serca u mężczyzn. U obu płci obserwowano wzrost ryzyka krwawień.

Wolff i wsp. dokonali na łamach *Annals of Internal Medicine* przeglądu systematycznego dostępnego piśmiennictwa i sformułowali zalecenia dotyczące stosowania ASA w prewencji pierwotnej chorób sercowo-naczyniowych [36]. W wytycznych położono szczególny nacisk na uwzględnianie czynników ryzyka: wieku, płci, palenia tytoniu, współistniejących schorzeń (nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, zaburzenia lipidowe) oraz ocenę ryzyka krwawień. Wobec dowodów wskazujących na zmniejszenie ryzyka zawału serca u mężczyzn i pierwszego udaru mózgu u kobiet, szczególnie u pacjentów obciążonych czynnikami ryzyka, autorzy zalecają rozważenie profilaktycznego leczenia ASA. Zgodnie z zaleceniami ASA powinni stosować mężczyźni w wieku 45–79 lat w celu redukcji ryzyka zawału serca i kobiety w wieku 55–79 lat w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia udaru niedokrwiennego mózgu. W obydwu gru-



Rycina 3. Porównanie wpływu kwasu acetylosalicylowego (ASA) i placebo na ryzyko zgonu i zawału serca niezakończonych zgonem w randomizowanych badaniach klinicznych u pacjentów z ostrymi zespołami wieńcowymi bez przetrwałego uniesienia odcinka ST

pach rozpoczęcie leczenia jest możliwe, jeżeli korzyści przeważają potencjalne szkody wywołane powikłaniami krwotocznymi. W przypadku osób w wieku 80 lat i więcej nie znaleziono wystarczających dowodów na przewagę korzyści nad ryzykiem związanym ze stosowaniem ASA w prewencji pierwotnej chorób układu sercowo-naczyniowego.

Przezkórne interwencje wieńcowe

Przezkórne interwencje wieńcowe poprzez uszkodzenie śródbłonna i głębszych warstw ściany naczynia aktywują płytki krwi, czego konsekwencją może być zakrzepica w miejscu poszerzanego zwężenia. Wprowadzenie farmakoterapii obejmującej ASA i pochodne tienopirydyny oraz zastosowanie wysokich ciśnień do implantacji stentów pozwoliło na ograniczenie częstości zakrzepicy w stentach klasycznych z początkowo obserwowanych 24% do poniżej 1% [37–40].

Powszechna jest tendencja do ekstrapolacji wyników badań dowodzących korzystnego działania ASA u pacjentów z chorobą wieńcową leczonych zachowawczo na populację chorych poddanych angioplastyce wieńcowej. Według wiedzy autorów jedynym badaniem oceniającym skuteczność samego ASA w przezkórnych interwencjach wieńcowych, w którym wykazano istotną poprawę rokowania w grupie pacjentów otrzymujących ASA w porównaniu z grupą przyjmującą placebo, było ba-

danie M-HEART II (*Multi-Hospital Eastern Atlantic Restenosis Trial*) [41]. U chorych leczonych ASA obserwowano znamienne mniejszą częstość występowania złożonego punktu końcowego obejmującego zgon, zawał serca, jawny klinicznie nawrót zwężenia lub konieczność powtórnej rewaskularyzacji w trakcie 6 miesięcy po angioplastyce niż u osób stosujących placebo (30% v. 41%, p = 0,046). W badaniu tym odnotowano także istotną redukcję występowania zawałów serca z 5,7% w grupie placebo do 1,2% w grupie ASA (p = 0,03).

Wytyczne Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego dotyczące rewaskularyzacji wieńcowej zalecają podanie ASA przed angioplastyką wieńcową w dawce nasycającej 150–300 mg doustnie lub 250–500 mg dożylnie oraz terapię przewlekłą ASA w dawce 75–100/dobę [42].

Kwas acetylosalicylowy w terapii ostrych zespołów wieńcowych i profilaktyce wtórnej

Jak przedstawiono na rycinie 3, ASA zastosowany u pacjentów z ostrymi zespołami wieńcowymi bez uniesienia odcinka ST zmniejszył, w porównaniu z placebo, ryzyko zgonu i zawału serca w randomizowanych badaniach klinicznych [43–46]. Mimo różnorodności podawanych dawek (75–1300 mg/dobę) i znaczących różnic czasu między początkiem objawów i rozpoczęciem leczenia (od < 24 godzin do 8 dni) uzyskano

względna redukcję ryzyka zgonów i zawałów serca o 51–72%. Co więcej, w badaniu RISC (*Research Group on Instability in Coronary Artery Disease in Southeast Sweden*) leczenie ASA w dawce 75 mg/dobę powodowało zmniejszenie częstości występowania ciężkiej dławicy wymagającej wykonania koronarografii o 40% w okresie 3 miesiące (10,8% v. 18,1%) oraz o 29% w okresie 12 miesięcy (20,8% v. 29,2%) [46].

Korzyści ze stosowania ASA u pacjentów z zawałem serca z uniesieniem odcinka ST wykazano po raz pierwszy w badaniu ISIS-2 (*Second International Study of Infarct Survival*) [47]. Do 1 z 4 grup losowo przydzielono 17 187 pacjentów z 417 ośrodków w ciągu 24 godzin (mediana 5 godzin) od początku wystąpienia objawów. W poszczególnych grupach zastosowano: ASA w dawce 160 mg/dobę przez 1 miesiąc, 1-godzinny dożylny wlew 1,5 miliona jednostek streptokinazy, oba leki lub podawano placebo. Terapia ASA w porównaniu z przyjmowaniem placebo wiązała się z redukcją śmiertelności sercowo-naczyniowej w 5. tygodniu obserwacji o 23% (9,4% v. 11,8%, $p < 0,00001$) oraz zmniejszeniem ryzyka ponownego zawału serca i udaru mózgu o 50% (1,0% v. 2,0%, $p < 0,05$ — dla zawału serca; 0,3% v. 0,6%, $p < 0,05$ — dla udaru mózgu). Leczenie samą streptokinazą redukowało śmiertelność sercowo-naczyniową o 25% w porównaniu z placebo (9,2% v. 12,0%, $p < 0,00001$), podczas gdy analiza łącznej terapii ASA i streptokinazą wykazała efekt addytywny — względne zmniejszenie ryzyka o 42% w porównaniu z placebo (8,0% v. 13,2%, $p < 0,00001$). Korzyści z leczenia ASA i streptokinazą w badaniu ISIS-2 utrzymywały się w okresie 10-letniej obserwacji [48]. Metaanaliza badań, w których stosowano ASA razem w leczeniu trombolitycznym u pacjentów z zawałem serca z uniesieniem odcinka ST, potwierdziła istotnie rzadsze występowanie reokluzji i nawrotów niedokrwienia [49].

Metaanaliza *Antiplatelets Trialists' Collaboration* obejmująca 195 randomizowanych badań i 135 000 pacjentów zagrożonych dużym ryzykiem wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych wykazała, że stosowanie ASA w porównaniu z placebo wiąże się z łączną względną redukcją ryzyka zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawału serca i udaru mózgu o 22% (10,7% v. 13,2%; $p < 0,0001$) oraz względnym zmniejszeniem ryzyka zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych o 15% (10,7% v. 13,2%; $p < 0,0001$) [50]. Analiza podgrup z ostrym (15 badań, 19 288 pacjentów, średni okres obserwacji 1 miesiąc) i przebyłym zawałem serca (12 badań, 18 788 pacjentów, średni okres obserwacji 27 miesięcy) potwierdziła skuteczność ASA dotyczącą korzyści związanych z redukcją zdarzeń sercowo-

-naczyniowych (chorzy z ostrym zawałem serca — 10,4% v. 14,2%, $p < 0,0001$; pacjenci z przebyłym zawałem serca — 13,5% v. 17,0%, $p < 0,0001$) oraz zmniejszeniem śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych (chorzy z ostrym zawałem serca — 9,1% v. 11,4%, $p < 0,0001$; pacjenci z przebyłym zawałem serca — 8,0% v. 9,4%, $p = 0,0006$).

Kwas acetylosalicylowy a blokada receptora P2Y₁₂

Opracowanie nowej grupy leków przeciwplateletowych, których działanie wiąże się z hamowaniem funkcji płytkowego receptora P2Y₁₂ dla ADP, wymusiło przeprowadzenie badań klinicznych porównujących skuteczność i bezpieczeństwo tej nowej grupy z dotychczasowymi, uznanymi lekami przeciwplateletowymi.

Jednym z pierwszych badań porównujących efektywność i bezpieczeństwo terapii ASA i kłopidogrelem w monoterapii było badanie CAPRIE (*The Clopidogrel vs. Aspirin in Patients at Risk of Ischemic Events*) [51]. Włączono do niego 19 185 pacjentów ze świeżym udarem niedokrwinnym mózgu, ostrym zawałem serca czy objawową (w czasie do 3 lat przed włączeniem) chorobą naczyń obwodowych. Chorych kwalifikowano do grupy leczonej kłopidogrelem w dawce 75 mg/dobę lub grupy przyjmującej ASA w dawce 325 mg/dobę. Częstość występowania udaru niedokrwinnego, zawału serca i zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych w grupie kłopidogrelu była znacząco niższa (5,32% v. 5,83%; RRR 8,7%; 95% CI 0,3–16,5; $p = 0,043$). Największe różnice wykazano w podgrupie pacjentów z chorobami tętnic obwodowych (3,71% v. 4,86%, RRR 23,8%, 95% CI 8,9–36,2). Częstość występowania działań niepożądanych, takich jak krwawienia śródczaszkowe czy z przewodu pokarmowego, a także neutropenia, była porównywalna w obu grupach.

Ocenę farmakoterapii w schemacie dwulekowym obejmującym ASA i kłopidogrel podjęto w metaanalizie opracowanej przez zespół kierowany przez Bowry'ego [52]. W porównaniu z ASA stosowanym w monoterapii w przypadku podwójnego leczenia składającego się z ASA i kłopidogrelu obserwuje się zmniejszony iloraz szans złożonego punktu końcowego obejmującego zgon, ponowny zawał serca i udaru mózgu o 15% (95% CI 23% – 6%) u chorych z ostrym zespołem wieńcowym oraz o 34% (95% CI 44% – 22%) u osób poddanych przezskórnej interwencji wieńcowej. Podwójna terapia istotnie zmniejsza ryzyko ponownego zawału prowadzącego do zgonu i niezakończonego zgonem

Tabela 2. Zestawienie wskazań do stosowania kwasu acetylosalicylowego (ASA) i najmniejszych dawkowych dawek tego leku, dla których wykazano skuteczność kliniczną [56]

Wskazanie kliniczne	Najmniejsza skuteczna dawka ASA [mg]
Przeżyty napad niedokrwienia mózgu lub udar niedokrwienno	50
Mężczyźni o dużym ryzyku sercowo-naczyniowym	75
Nadciśnienie tętnicze	75
Stabilna choroba wieńcowa	75
Niestabilna choroba wieńcowa	75
Istotne zwężenie tętnicy szyjnej	75
Czerwieńca prawdziwa	100
Ostry zawał serca	160
Ostry udar mózgu	160

w tych grupach pacjentów, natomiast nie wpływa znacząco na śmiertelność ogólną. Podwójne leczenie wiązało się ze znamienne zwiększonym ryzykiem powikłań krwotocznych [iloraz szans (OR, *odds ratio*) 1,80, 95% CI 1,40–2,30].

Podsumowując, leczenie skojarzone obejmujące ASA i inhibitor płytkowego receptora P2Y₁₂ znacznie zmniejsza ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych, co, niestety, wiąże się ze znacznym zwiększeniem ryzyka krwawienia (ryc. 1). Dlatego też leczenie to powinno pozostać zarezerwowane dla chorych, w przypadku których wykorzystanie efektu synergistycznego, mimo wyższego ryzyka powikłań, jest absolutnie nieodzowne. Takimi grupami są osoby leczone z powodu ostrego zespołu wieńcowego czy pacjenci z chorobą wieńcową leczoną przezskórną interwencją wieńcową. U pozostałych podstawową metodą leczenia przeciwplatetkowego pozostaje monoterapia z wykorzystaniem ASA.

Optymalna dawka kwasu acetylosalicylowego

Na podstawie metaanalizy *Antiplatelets Trialists' Collaboration* ustalono najlepszy stosunek korzyści i ryzyka krwawień dla dawki 75–150 mg ASA przy stosowaniu przewlekłym oraz konieczność użycia dawki nasycającej co najmniej 150 mg w przypadku ostrego zespołu wieńcowego czy udaru mózgu [50]. Campbell i wsp. w swoim przeglądzie piśmiennictwa podkreślają, że dostępne dane kliniczne nie uzasadniają przewlekłego podawania większych niż 7–81 mg/dobę dawek ASA [53]. Zgodnie z opinią tych autorów, sformułowaną między innymi na podstawie subanalizy badania CURE (*Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events*), dalsze zwiększanie dawki nie przekłada się na redukcję ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych, jed-

nocześnie istotnie podnosząc ryzyko krwawienia z przewodu pokarmowego [53, 54]. Niemniej, wątpliwości związane z ograniczeniami metodologicznymi prezentowanych powyżej prac stały się powodem przeprowadzenia badania CURRENT-OASIS 7 (*Clopidogrel Optimal Loading Dose Usage to Reduce Recurrent Events/Optimal Antiplatelet Strategy for Interventions*) [55]. W tej randomizowanej próbie klinicznej obejmującej 25 087 pacjentów z ostrymi zespołami wieńcowymi z przetrwałym uniesieniem odcinka ST i bez niego kierowanych do leczenia interwencyjnego nie wykazano korzyści z zastosowania dużych dawek ASA (300–325 mg) w porównaniu z małymi (75–100 mg) pod względem redukcji ryzyka zdarzeń niedokrwienno w 30-dniowym okresie obserwacji. Co więcej, w grupie pacjentów leczonych większymi dawkami ASA obserwowano trend ku większej częstotliwości krwawień z przewodu pokarmowego (0,24% v. 0,38%; p = 0,051).

W tabeli 2 zestawiono wskazania kliniczne do stosowania ASA z najmniejszymi dawkami leku, dla których wykazano skuteczność [56].

Oporność na kwas acetylosalicylowy

Używając różnych metod laboratoryjnych, u pacjentów z chorobą wieńcową, w tym z ostrym zawałem serca, wykazano związek między obniżoną wrażliwością na ASA a częstszym występowaniem incydentów sercowo-naczyniowych w obserwacji odległej [57–62].

Największymi przeprowadzonymi próbami klinicznymi wiążącymi zjawisko oporności na ASA z niekorzystnym rokowaniem były subanalizy badań HOPE (*Heart Outcomes Prevention Evaluation*) i CHARISMA (*Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management, and Avoidance*), w których udowodniono istotny wzrost

ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych w kolejnych kwartylach pacjentów leczonych ASA uszeregowanych według wzrastającej ilości wydalanego z moczem 11-dehydro-TXB₂, metabolitu TXA₂ [57, 58]. Niepełne zahamowanie syntezy TXA₂ częściej obserwowano u osób w podeszłym wieku, u kobiet, u pacjentów z miażdżycą tętnic kończyn dolnych, u chorych palących tytoń oraz u osób poddanych terapii doustnymi lekami hipoglikemizującymi lub inhibitorami konwertazy angiotensyny [58]. Z kolei niższe stężenia 11-dehydro-TXB₂ w moczu występowały u pacjentów leczonych ASA w dawce wynoszącej co najmniej 150 mg, osób leczonych niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi lub statynami oraz chorych z hipercholesterolemią [58].

Zwraca się jednak uwagę na ograniczoną liczebność większości prób wiążących oporność na ASA z niekorzystnym rokowaniem i małą liczbę zdarzeń w tych badaniach. Powyższe ograniczenia przyczyniły się do przeprowadzenia metaanaliz oceniających znaczenie rokownicze występowania oporności na ASA. W pracy Snoepa i wsp. obejmującej 16 badań prospektywnych i kliniczno-kontrolnych występowanie oporności na ASA, ocenianej przy użyciu różnych metod (agregometria turbidymetryczna, aparat PFA-100, tromboelastografia, aparat VerifyNow i pomiar stężenia 11-dehydro-TXB₂ w moczu), wiązało się z istotnym wzrostem ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych w obserwacji odległej (OR 3,8; 95% CI 2,3–6,1) [63]. Podobne wyniki uzyskano w metaanalizie Krasopoulou i wsp. obejmującej 20 badań (17 prospektywnych badań kohortowych, 1 wieloośrodkowe badanie opisowe i 2 badania kliniczno-kontrolne) oceniających zahamowanie funkcji płytek pod wpływem ASA przy użyciu różnych metod laboratoryjnych [64]. U pacjentów opornych na ASA w porównaniu z osobami z prawidłową odpowiedzią na leczenie stwierdzono znamienny wzrost ryzyka badanych łącznie zdarzeń sercowo-naczyniowych (OR 3,85; 95% CI 3,08–4,80) oraz ostrych zespólów wieńcowych (OR 4,06; 95% CI 2,96–5,56) i ocenianego jako pojedynczy punkt końcowy zgonu z jakiegokolwiek przyczyny (OR 5,99; 95% CI 2,28–15,72) [64].

Należy podkreślić, że brakuje jednolitej, sformułowanej na podstawie kryteriów laboratoryjnych, definicji oporności na ASA oraz odpowiednio zwalidowanych i powszechnie akceptowanych punktów odcięcia dla poszczególnych testów laboratoryjnych wskazujących na oporność na ASA [65]. W niektórych badaniach wystąpienie incydentu sercowo-naczyniowego mimo leczenia przeciwplatekowego określa się mianem „klinicznej oporności” na ASA. Takie sformułowanie wydaje się nieporozumie-

niem, gdyż zakrzepica tętnicza może być następstwem nieskuteczności leczenia, a nie oporności na leczenie przeciwplatekowe.

Zaproponowano różne mechanizmy związane ze zmiennością odpowiedzi na ASA, w tym między innymi polimorfizm COX-1, interakcje lekowe, zwiększoną wrażliwość na działanie agonistów platekowych [65]. Jednak dowody na kliniczną istotność znacznej części postulowanych mechanizmów pozostają słabe. Istotnym problemem, który utrudnia ocenę zmiennej odpowiedzi na leczenie przeciwplatekowe, jest nieprzestrzeżenie przez znaczącą część chorych zaleceń lekarskich dotyczących stosowanego leczenia. W dużym badaniu epidemiologicznym wykazano, że ibuprofen, odwracalny inhibitor COX-1, podawany razem z ASA zwiększa ryzyko incydentów sercowo-naczyniowych [66]. Według jednego z doniesień osoby z najsłabiej wyrażonym działaniem antyagregacyjnym ASA stanowią grupę zwiększonego ryzyka występowania oporności na kłopidogrel [67].

Obecnie stosowane metody oceny zahamowania funkcji płytek krwi pod wpływem ASA obejmują: oznaczanie stężeń specyficznych markerów molekularnych (TXB₂ w surowicy lub 11-dehydro-TXB₂ w moczu), wykorzystywanie kwasu arachidonowego jako agonisty (agregometria turbidymetryczna, agregometria impedancyjna, cytometria przepływowa — oznaczanie ekspresji selektywny P i glikoproteiny IIb/IIIa na płytkach i analiza agregatów płytkowo-leukocytarnych, aparat VerifyNow, system Plateletworks, tromboelastografia, analizator typu stożek-płytko) oraz użycie innych metod (analizator czynności płytek PFA-100).

Korelacja między różnymi metodami oceny odpowiedzi na ASA pozostaje jednak słaba. W badaniu Lordkipanidze i wsp. w grupie 201 pacjentów ze stabilną chorobą wieńcową częstość oporności na ASA oceniana 6 różnymi metodami pomiaru wahała się między 4,0% a 59,5% [68]. Bardzo dużą rozpiętość występowania oporności na ASA (6,0–60%) w zależności od zastosowanej metody pomiaru i przyjętych punktów odcięcia obserwowano także w innych badaniach [57–62, 69]. W przeglądzie systematycznym 34 pełnych prac i 8 doniesień zjazdowych przeprowadzonym przez Hovens i wsp. stwierdzono istotnie częstsze występowanie oporności na ASA u pacjentów leczonych ASA w dawkach wynoszących 100 mg i mniej niż u osób, które otrzymywały ASA w dawkach przekraczających lub równych 300 mg (36%; 95% CI 28–43% v. 19%; 95% CI 11–26%; p < 0,0001) [70]. W badaniach oceniających przeciwplatekowe działanie ASA przy użyciu agregometrii turbidymetrycznej i kwasu arachido-

nowego jako agonisty oporność na ten lek występowała u 6% (95% CI 0–12%) pacjentów w porównaniu z 26-procentową (95% CI 21–31%) częstością występowania tego zjawiska mierzoną za pomocą analizatorów przyłózkowych [70].

Grupa Robocza ds. Zakrzepicy przy Europejskim Towarzystwie Kardiologicznym do czynnościowej oceny przeciwplatekowego działania ASA zaleca badanie agregacji płytek krwi z użyciem kwasu arachidonowego jako agonisty (agregometria turbidymetryczna, agregometria impedancyjna, przyłózkowy aparat aparat VerifyNow lub tromboelastografia) [69]. Natomiast jako najbardziej wiarygodny test oceniający biochemiczny efekt działania ASA rekomenduje się pomiar stężenia TXB₂ w surowicy [69]. Zdaniem autorów wydalany z moczem 11-dehydro-TXB₂, w przeciwieństwie do oznaczanego w surowicy TXB₂, może pochodzić także z innych źródeł niż płytki krwi [69].

Ze względu na powyższe ograniczenia aktualnie nie zaleca się w praktyce klinicznej laboratoryjnej oceny odpowiedzi na leczenie przeciwplatekowe [69, 71].

Toczące się badania kliniczne

Wiele pytań dotyczących terapii ASA, w tym w szczególności jego roli w prewencji pierwotnej choroby wieńcowej, pozostaje otwartych. Toczące się badania kliniczne obejmują między innymi chorych na cukrzycę (ASCEND i ACCEPT-D), osoby w podeszłym wieku (ASPREE) oraz pacjentów z licznymi czynnikami ryzyka choroby wieńcowej, bez cukrzycy (ARRIVE).

Podsumowanie

Wyniki badań klinicznych wykazujące ogromną efektywność kliniczną ASA sprawiły, że jest on obecnie standardowym lekiem do stosowania u pacjentów z chorobą wieńcową, niezależnie od manifestacji klinicznej. Z tego samego powodu ewentualne odstępianie od leczenia ASA wymaga podawania innego leku przeciwplatekowego, a zaprzestanie terapii przeciwplatekowej może być uzasadnione jedynie obecnością groźnych dla życia powikłań.

Piśmiennictwo

1. Stone E. An account of the success of the bark of the willow tree in the cure of agues. *Philos. Trans. R. Soc. Lond.* 1763; 53: 195–200.
2. Gibson P.C. Aspirin in the treatment of vascular diseases. *Lancet* 1949; 2: 1172–1174.
3. Craven L.L. Acetylsalicylic acid, possible preventive of coronary thrombosis. *Ann. West. Med. Surg.* 1950; 4: 95.
4. Craven L.L. Prevention of coronary and cerebral thrombosis. *Miss. Valley. Med. J.* 1956; 78: 213–215.
5. Awtry E.H., Loscalzo J. Aspirin. W: Michelson A.D. (red.). *Platelets*. Academic Press/Elsevier Science, San Diego 2007: 1099–1125.
6. Awtry E.H., Loscalzo J. Aspirin. *Circulation* 2000; 101: 1206–1218.
7. Poloński L., Wasilewski J., Gąsior M. Leczenie przeciwplatekowe. W: Opolski G., Filipiak K.J., Poloński L. (red.). *Ostre zespoły wieńcowe*. Wydawnictwo Medyczne Urban & Partner, Wrocław 2002: 154–163.
8. Jaffe E.A., Weksler B.B. Recovery of endothelial cell prostacyclin production after inhibition by low doses of aspirin. *J. Clin. Invest.* 1979; 63: 532–535.
9. Pedersen A.K., FitzGerald G.A. Dose-related kinetics of aspirin. Presystemic acetylation of platelet cyclooxygenase. *N. Engl. J. Med.* 1984; 311: 1206–1211.
10. Lopez-Farre A., Caramelo C., Esteban A. i wsp. Effects of aspirin on platelet-neutrophil interactions. Role of nitric oxide and endothelin-1. *Circulation* 1995; 91: 2080–2088.
11. Bolz S.S., Pohl U. Indomethacin enhances endothelial NO release — evidence for a role of PGI₂ in the autocrine control of calcium-dependent autacoid production. *Cardiovasc. Res.* 1997; 36: 437–444.
12. Szczeklik A., Krzanowski M., Gora P. i wsp. Antiplatelet drugs and generation of thrombin in clotting blood. *Blood* 1992; 80: 2006–2011.
13. Bjornsson T.D., Schneider D.E., Berger H. Jr. Aspirin acetylates fibrinogen and enhances fibrinolysis. Fibrinolytic effect is independent of changes in plasminogen activator levels. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1989; 250: 154–161.
14. Cyrus T., Sung S., Zhao L. i wsp. Effect of low-dose aspirin on vascular inflammation, plaque stability, and atherogenesis in low-density lipoprotein receptor-deficient mice. *Circulation* 2002; 106: 1282–1287.
15. Garcia Rodriguez L.A., Hernandez-Diaz S. The risk of upper gastrointestinal complications associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs, glucocorticoids, acetaminophen, and combinations of these agents. *Arthritis. Res.* 2001; 3: 98–101.
16. de Abajo F.J., Garcia Rodriguez L.A. Risk of upper gastrointestinal bleeding and perforation associated with low-dose aspirin as plain and enteric-coated formulations. *BMC Clin. Pharmacol.* 2001; 1: 1.
17. Hernandez-Diaz S., Garcia Rodriguez L.A. Cardioprotective aspirin users and their excess risk of upper gastrointestinal complications. *BMC Med.* 2006; 4: 22.
18. Hallas J., Dall M., Andries A. i wsp. Use of single and combined antithrombotic therapy and risk of serious upper gastrointestinal bleeding: population based case-control study. *BMJ* 2006; 333: 726.
19. Chan F.K., Ching J.Y., Hung L.C. i wsp. Clopidogrel versus aspirin and esomeprazole to prevent recurrent ulcer bleeding. *N. Engl. J. Med.* 2005; 352: 238–244.
20. Taha A.S., McCloskey C., Prasad R., Bezlyak V. Famotidine for the prevention of peptic ulcers and oesophagitis in patients taking low-dose aspirin (FAMOUS): a phase III, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2009; 374: 119–125.
21. Ng F.H., Wong S.Y., Lam K.F. i wsp. Famotidine is inferior to pantoprazole in preventing recurrence of aspirin-related peptic ulcers or erosions. *Gastroenterology* 2010; 138: 82–88.

22. Lanas A., Garcia-Rodriguez L.A., Arroyo M.T. i wsp. Effect of antisecretory drugs and nitrates on the risk of ulcer bleeding associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs, antiplatelet agents, and anticoagulants. *Am. J. Gastroenterol.* 2007; 102: 507–515.
23. Bhatt D.L., Cryer B.L., Contant C.F. i wsp. Clopidogrel with or without omeprazole in coronary artery disease. *N. Engl. J. Med.* 2010; 363: 1909–1917.
24. Kasprzak M., Koziński M., Bielis L. i wsp. Pantoprazole may enhance antiplatelet effect of enteric-coated aspirin in patients with acute coronary syndrome. *Cardiol. J.* 2009; 16: 535–544.
25. Adamopoulos A.B., Sakizlis G.N., Nasothimiou E.G. i wsp. Do proton pump inhibitors attenuate the effect of aspirin on platelet aggregation? A randomized crossover study. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 2009; 54: 163–168.
26. Peto R., Gray R., Collins R. i wsp. Randomised trial of prophylactic daily aspirin in British male doctors. *Br. Med. J.* 1988; 296: 313–316.
27. Liu S., Lee I.M., Ajani U., Cole S.R., Buring J.E., Manson J.E.; Physicians' Health Study. Intake of vegetables rich in carotenoids and risk of coronary heart disease in men: The Physicians' Health Study. *Int. J. Epidemiol.* 2001; 30: 130–135.
28. Hansson L., Zanchetti A. The Hypertension Optimal Treatment (HOT) Study: 24-month data on blood pressure and tolerability. *Blood Press.* 1997; 6: 313–317.
29. Jönsson B., Hansson L., Ståhlhammar N.O. Health economics in the Hypertension Optimal Treatment (HOT) study: costs and cost-effectiveness of intensive blood pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension. *J. Intern. Med.* 2003; 253: 472–480.
30. Hansson L., Zanchetti A., Carruthers S.G. i wsp. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. *HOT Study Group. Lancet* 1998; 35: 1755–1762.
31. The Medical Research Council's General Practice Research Framework. Thrombosis prevention trial: randomised trial of low-intensity oral anticoagulation with warfarin and low-dose aspirin in the primary prevention of ischaemic heart disease in men at increased risk. *Lancet* 1998; 351: 233–241.
32. Roncaglioni M.C., Bertelè V., Pangrazzi J., Santoro L., Tognoni G. Health inequalities in Italy. Collaborative Group of the Primary Prevention Project. *Lancet* 1997; 350: 1557–1558.
33. Ridker P.M., Cook N.R., Lee I.M. i wsp. A randomized trial of low-dose aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease in women. *N. Engl. J. Med.* 2005; 352: 1293–1304.
34. Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration, Baigent C., Blackwell L., Collins R. i wsp. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2009; 373: 1849–1860.
35. Berger J.S., Roncaglioni M.C., Avanzini F. i wsp. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events in women and men: a sex-specific meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2006; 295: 306–313.
36. Wolff T., Miller T., Ko S. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events: an update of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann. Intern. Med.* 2009; 150: 405–410.
37. Bertrand M.E., Rupprecht H.J., Urban P. i wsp. Double-blind study of the safety of clopidogrel with and without a loading dose in combination with aspirin compared with ticlopidine in combination with aspirin after coronary stenting: the clopidogrel aspirin stent international cooperative study (CLASSICS). *Circulation* 2000; 102: 624–629.
38. Cutlip D.E., Baim D.S., Ho K.K. i wsp. Stent thrombosis in the modern era: a pooled analysis of multicenter coronary stent clinical trials. *Circulation* 2001; 103: 1967–1971.
39. Orford J.L., Lennon R., Melby S. i wsp. Frequency and correlates of coronary stent thrombosis in the modern era: analysis of a single center registry. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2002; 40: 1567–1572.
40. Serruys P.W., Strauss B.H., Beatt K.J. i wsp. Angiographic follow-up after placement of a self-expanding coronary-artery stent. *N. Engl. J. Med.* 1991; 324: 13–17.
41. Savage M.P., Goldberg S., Bove A.A. i wsp. Effect of thromboxane A2 blockade on clinical outcome and restenosis after successful coronary angioplasty. Multi-Hospital Eastern Atlantic Restenosis Trial (M-HEART II). *Circulation* 1995; 92: 3194–3200.
42. Wijns W., Kolh P., Danchin N. i wsp. Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur. Heart J.* 2010; 31: 2501–2555.
43. Lewis H.D. Jr., Davis J.W., Archibald D.G. i wsp. Protective effects of aspirin against acute myocardial infarction and death in men with unstable angina. Results of a Veterans Administration Cooperative Study. *N. Engl. J. Med.* 1983; 309: 396–403.
44. Cairns J.A., Gent M., Singer J. i wsp. Aspirin, sulfinpyrazone, or both in unstable angina. Results of a Canadian multicenter trial. *N. Engl. J. Med.* 1985; 313: 1369–1375.
45. Theroux P., Ouimet H., McCans J. i wsp. Aspirin, heparin, or both to treat acute unstable angina. *N. Engl. J. Med.* 1988; 319: 1105–1111.
46. The RISC Group. Risk of myocardial infarction and death during treatment with low dose aspirin and intravenous heparin in men with unstable coronary artery disease. *Lancet* 1990; 336: 827–830.
47. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. *Lancet* 1988; 332: 349–360.
48. Baigent C., Collins R., Appleby P. i wsp. ISIS-2: 10 year survival among patients with suspected acute myocardial infarction in randomised comparison of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither. *BMJ* 1998; 316: 1337–1343.
49. Roux S., Christeller S., Ludin E. Effects of aspirin on coronary reocclusion and recurrent ischemia after thrombolysis: a meta-analysis. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1992; 19: 671–677.
50. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002; 324: 71–86.
51. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996; 348: 1329–1339.
52. Bowry AD, Brookhart MA, Choudhry NK. Meta-analysis of the efficacy and safety of clopidogrel plus aspirin as compared to antiplatelet monotherapy for the prevention of vascular events. *Am. J. Cardiol.* 2008; 101: 960–966.
53. Campbell C.L., Smyth S., Montalescot G. i wsp. Aspirin Dose for the Prevention of Cardiovascular Disease: A Systematic Review. *JAMA* 2007; 297: 2018–2024.

54. Peters R.J., Mehta S.R., Fox K.A. i wsp. Effects of aspirin dose when used alone or in combination with clopidogrel in patients with acute coronary syndromes: observations from the Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events (CURE) study. *Circulation* 2003; 108: 1682–1687.
55. Mehta S.R., Bassand J.P., Chrolavicius S. i wsp. Dose comparisons of clopidogrel and aspirin in acute coronary syndromes. *N. Engl. J. Med.* 2010; 363: 930–942.
56. Patrono C., Baigent C., Hirsh J., Roth G. Antiplatelet drugs: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008; 133 (supl. 6): 199S–233S.
57. Eikelboom J.W., Hirsh J., Weitz J.I. i wsp. Aspirin-resistant thromboxane biosynthesis and the risk of myocardial infarction, stroke, or cardiovascular death in patients at high risk for cardiovascular events. *Circulation* 2002; 105: 1650–1655.
58. Eikelboom J.W., Hankey G.J., Thom J. i wsp. Incomplete inhibition of thromboxane biosynthesis by acetylsalicylic acid: determinants and effect on cardiovascular risk. *Circulation* 2008; 118: 1705–1712.
59. Gum P.A., Kottke-Marchant K., Welsh P.A. i wsp. A prospective, blinded determination of the natural history of aspirin resistance among stable patients with cardiovascular disease. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2003; 41: 961–965.
60. Marcucci R., Panizza R., Antonucci E. i wsp. Usefulness of aspirin resistance after percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction in predicting one-year major adverse coronary events. *Am. J. Cardiol.* 2006; 98: 1156–1159.
61. Chen W.H., Cheng X., Lee P.Y. i wsp. Aspirin resistance and adverse clinical events in patients with coronary artery disease. *Am. J. Med.* 2007; 120: 631–635.
62. Mueller M.R., Salat A., Stangl P. i wsp. Variable platelet response to low-dose ASA and the risk of limb deterioration in patients submitted to peripheral arterial angioplasty. *Thromb. Haemost.* 1997; 78: 1003–1007.
63. Snoep J.D., Hovens M.M., Eikenboom J.C., van der Bom J.G., Huisman M.V. Association of laboratory-defined aspirin resistance with a higher risk of recurrent cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis. *Arch. Intern. Med.* 2007; 167: 1593–1599.
64. Krasopoulos G., Brister S.J., Beattie W.S., Buchanan M.R. Aspirin „resistance” and risk of cardiovascular morbidity: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2008; 336: 195–198.
65. Michelson A.D., Frelinger A.L., Furman M.I. Resistance to antiplatelet drugs. *Eur. Heart J. Suppl.* 2006; 8: G53–G58.
66. Ray W.A., Stein C.M., Hall K. i wsp. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of serious coronary heart disease: an observational cohort study. *Lancet* 2002; 359: 118–123.
67. Lev E.I., Patel R.T., Maresh K.J. i wsp. Aspirin and clopidogrel drug response in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the role of dual drug resistance. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2006; 47: 27–33.
68. Lordkipanidze M., Pharand C., Schampaert E. i wsp. A comparison of six major platelet function tests to determine the prevalence of aspirin resistance in patients with stable coronary artery disease. *Eur. Heart J.* 2007; 28: 1702–1708.
69. Kulickowski W., Witkowski A., Polonski L. i wsp. Interindividual variability in the response to oral antiplatelet drugs: a position paper of the Working Group on antiplatelet drugs resistance appointed by the Section of Cardiovascular Interventions of the Polish Cardiac Society, endorsed by the Working Group on Thrombosis of the European Society of Cardiology. *Eur. Heart J.* 2009; 30: 426–435.
70. Hovens M.M., Snoep J.D., Eikenboom J.C. i wsp. Prevalence of persistent platelet reactivity despite use of aspirin: a systematic review. *Am. Heart J.* 2007; 153: 175–181.
71. Michelson A.D., Cattaneo M., Eikelboom J.W. i wsp. Aspirin resistance: position paper of the Working Group on Aspirin Resistance. *J. Thromb. Haemost.* 2005; 3: 130–1311.