

Kwas acetylosalicylowy — prewencja pierwotna i wtórna choroby niedokrwiennej serca

Jarosław Drożdż i Tomasz Wcisło

II Katedra i Klinika Kardiologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

Przedrukowano za zgodą z: *Forum Kardiologów* 2006; 11: 1–7

Streszczenie

Kwas acetylosalicylowy jest lekiem przeciwplatekcyjnym, należącym do grupy niesteroidowych leków przeciwzapalnych. U podstaw jego działania w organizmie leży nieenzymatyczna modyfikacja białek. Głównym mechanizmem działania jest hamowanie syntezy prostanoidów, związków wytwarzanych z udziałem cyklooksygenaz, COX-1 i COX-2, co wiąże się z jego skutecznością jako leku o charakterze przeciwzapalnym, przeciwgorączkowym i przeciwbólowym. Nie jest to jedyny mechanizm działania leku; do innych należą między innymi: zmniejszenie zapasów ATP i wzrost stężenia zewnątrzkomórkowej adenozyliny, obniżenie aktywności indukowalnej postaci syntazy tlenu azotu oraz modulacja aktywności kinaz białkowych. Działanie to jest prawdopodobnie odpowiedzialne za dużą skuteczność kliniczną leku w prewencji pierwotnej i wtórnej chorób układu sercowo-naczyniowego. Istnieje jednak kwestia dotycząca minimalnej dawki potrzebnej do osiągnięcia zamierzonego efektu profilaktycznego (75 vs. 150 vs. 300 mg). Ponadto względne ryzyko wynikające z działań niepożądanych w porównaniu z korzyściami płynącymi ze stosowania kwasu acetylosalicylowego w profilaktyce wielu chorób jest trudne do oszacowania. (Folia Cardiologica Excerpta 2006; 1: 425–431)

Słowa kluczowe: niesteroidowe leki przeciwzapalne, choroby sercowo-naczyniowe, cyklooksygenaza

Wstęp

Choroby układu sercowo-naczyniowego stanowią najczęstszą przyczynę zgonów w krajach naszego regionu. Ostre zespoły wieńcowe, stabilna choroba wieńcowa, udar mózgu, choroby naczyń obwodowych oraz część przypadków nagłego zgonu sercowego, niewydolności nerek czy uszkodzenia wzroku mają wspólne tło powikłań naczyniowych.

Konieczność leczenia farmakologicznego, zarówno w profilaktyce wtórnej, jak i w wybranych przypadkach profilaktyki pierwotnej, u chorych z grup wysokiego ryzyka jest ujęta we współczesnych standardach postępowania oraz w zaleceniach dotyczących kardiologii Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC, *European Society of Cardiology*), amerykańskich towarzystw kardiologicznych i Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego (PTK) [1–3].

Podstawą leczenia farmakologicznego w profilaktyce wtórnej po przebytych incydencie naczyniowym (zawał serca, udar mózgu itd.) jest ograniczenie dolegliwości i poprawa jakości życia, zwiększenie tolerancji wysiłku oraz prewencja powikłań połączona ze zmniejszeniem śmiertelności [2–4]. U osób bez przebytego incydentu wieńcowego, u których stwierdza się występowanie kilku

Adres do korespondencji: Dr hab. med. Jarosław Drożdż
II Katedra i Klinika Kardiologii
Uniwersytetu Medycznego w Łodzi
ul. Kniaziewiczza 1/5, 91–347 Łódź
e-mail: drozd@ptkardio.pl

istotnych czynników ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego, stosuje się prewencję pierwotną.

Jednym z podstawowych leków stosowanych w prewencji pierwotnej i wtórnej chorób układu sercowo-naczyniowego jest kwas acetylosalicylowy (ASA, *acetylsalicylic acid*). Zmniejsza on ryzyko rozwoju zawału serca o ponad 32%, poważnego incydentu naczyniowego o 15% [5] oraz jest uznanym lekiem w profilaktyce wtórnej u wszystkich chorych bez przeciwwskazań do jego stosowania [4]. Stosowanie ASA w profilaktyce pierwotnej jest celowe u chorych, u których ryzyko powikłań naczyniowych przekracza 1% rocznie [6]. W okresie 10-letniej obserwacji, zgodnie ze skalą EUROSCORE, odpowiada to ryzyku śmiertelności przekraczającym 3–5%.

Rok 1897 był przełomowy dla medycyny z uwagi na zsyntetyzowanie kwasu acetylosalicylowego. Liczne badania prowadzone do dziś pozwalają poznać molekularne mechanizmy działania tego leku, co poszerza zakres jego stosowania [1]. Podstawowym działaniem ASA jest zmniejszenie tendencji do agregacji płytek krwi oraz krzepliwości krwi w chorobie niedokrwiennej serca (niestabilna choroba wieńcowa, stan po zawale serca), w zapobieganiu powikłaniom zawałowym, profilaktyce wtórnego zawału i zmniejszaniu ryzyka nagłego zgonu sercowego, u pacjentów po wszczepieniu pomostów aortalno-wieńcowych oraz w angioplastyce wieńcowej [1, 2, 3, 7]. Poza tym wskazaniem stosuje się go także w zapobieganiu zatorom naczyniowym i udarowi mózgu u chorych z przewlekłym migotaniem przedsionków, po przebytych epizodzie zatorowym mózgu oraz w zarostowej miażdżycy tętnic obwodowych [1, 4, 8–10].

Narastającym problemem klinicznym stają się pacjenci z tak zwaną opornością na leczenie kwasem acetylosalicylowym, podawanym w standardowej dawce 75 mg na dobę [1, 7, 11–14].

Wiąże się to z poszukiwaniem nowych rozwiązań przeciwdziałających temu zjawisku, na przykład przez zwiększenie dawki leku lub zamianę na pochodną tienopirydyny.

Kwas acetylosalicylowy — podstawy biochemiczne

Kwas acetylosalicylowy należy do licznej grupy niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLP, *nonsteroidal antiinflammatory drugs*) [1], których podstawowym mechanizmem działania jest nieenzymatyczna modyfikacja białek i hydroliza cząsteczki do reszty kwasu salicylowego oraz reaktywnej grupy acetylowej (przechodzącej następnie w mało reaktywną resztę kwasu octowego) [1, 6].

Salicylany wiązane są przez białka osocza (głównie albuminy), jednak charakter tych oddziaływań jest słabszy niż w przypadku reakcji acetylacji. Ponadto wykazują działanie plejotropowe, uwarunkowane trwałością i możliwościami dotarcia kwasu acetylosalicylowego do białek w określonych obszarach [1, 6].

W organizmie hamują syntezę prostanoidów (prostaglandyn, prostacykliny oraz tromboksanu) [1, 5, 6] — związków wytwarzanych z udziałem cyklooksygenaz, COX-1 i COX-2, oraz biorących udział w procesach zapalnych o szerokim zakresie działania [1, 14, 15]. Ich synteza jest katalizowana przez cyklooksygenazę 1 (COX-1). Są one istotne między innymi w agregacji płytek czy ochronie błony śluzowej żołądka, biorąc udział w utrzymaniu homeostazy w organizmie [1, 5, 6, 16]. Ponadto zahamowanie aktywności płytkowej cyklooksygenazy (COX-1) przez kwas acetylosalicylowy warunkuje działanie kardioprotekcyjne leku [1, 8, 15, 16]. Cyklooksygenaza 2 (COX-2) jest produktem ekspresji genu, tak zwanej odpowiedzi wczesnej, uruchamianym po stymulacji komórek interleukiną 1 β (IL-1 β), czynnikiem martwicy nowotworu (TNF- α , *tumor necrosis factor α*), lipopolisacharydami (LPS, *lipopolisaccharide*) lub innymi czynnikami prozapalnymi.

Kwas acetylosalicylowy, 150 razy bardziej skutecznie hamuje aktywność enzymatyczną COX-1 niż COX-2, w związku z czym należy odpowiednio dostosować dawkę leku, aby uzyskać efekt przeciwzakrzepowy (inhibicja COX-1) lub przeciwzapalny (inhibicja COX-2) [1, 8, 15, 17]. Działanie przeciwzakrzepowe na płytki krwi zaznacza się poprzez hamowanie syntezy tromboksanu. Działając na komórki śródbłonna, ASA przyczynia się do zmniejszenia wytwarzania prostacykliny, a zatem działa prozakrzepowo [1, 6, 15]. Jednak może także wywoływać działania niepożądane [1, 14, 18], z których najczęstsze to: wydłużony czas krzepnięcia, rzadko odczyny uczuleniowe oraz objawy ze strony przewodu pokarmowego [1, 18].

Dawkowanie

Typowym sposobem dawkowania kwasu acetylosalicylowego jest podanie 75–150 mg leku codziennie lub co drugi dzień podczas posiłku [2, 3, 14]. Alternatywą jest podanie 300 mg leku na dobę przez 2 dni, a następnie 75–150 mg na dobę, co powoduje osiągnięcie tak zwanego szybkiego działania przeciwagregacyjnego [14]. Ponadto dowiedziono, że standardowa dawka powoduje obniżenie ciśnienia tętniczego oraz 20–25-procentowe ograniczenie powikłań. Coraz częstszym problemem klinicznym u pacjentów staje

się podejrzenie tak zwanej oporności na kwas acetylosalicylowy. Zaobserwowano, że oporność tę można częściowo przełamać przez zastosowanie większej dawki leku — 150–300 mg na dobę — bądź dołączenie leków będących pochodnymi tienopirydyny [2, 3, 14]. Częściowym ograniczeniem tej możliwości jest ostatnio opisywana oporność na tienopirydyny.

Zastosowanie w ostrym zespole wieńcowym

Etiologia ostrego zespołu wieńcowego obejmuje pęknięcie blaszki miażdżycowej z jednoczesnym wytworzeniem bogatopłytkowej skrzepliny, prowadząc do zamknięcia tętnicy wieńcowej [1, 3]. Jednym z pierwszych badań wielośrodkowych było badanie Baigent i wsp. *Second International Study of Infarct Survival* (ISIS-2) [19]. U pacjentów z rozpoznany ostrym zawałem serca oceniano skuteczność podawania samego kwasu acetylosalicylowego lub kwasu acetylosalicylowego ze streptokinazą w obserwacji 10-letniej. Chorych przydzielano losowo do jednej z 4 grup, zgodnie z regułą „2 × 2”, to znaczy połowa otrzymywała w godzinnym wlewie dożylnym streptokinazę (1,5 mln j.), a druga połowa — placebo; równocześnie chorzy otrzymywali przez miesiąc doustnie ASA (w dawce 162 mg/d., rano) lub placebo.

Zaobserwowano, że wczesne podawanie kwasu acetylosalicylowego w ostrym zawałe serca powodowało zmniejszenie śmiertelności wczesnej o 23% w grupie otrzymującej jedynie kwas acetylosalicylowy, co potwierdziło skuteczność stosowanej terapii. Ten korzystny efekt był zbliżony do efektu działania streptokinazy, na co wskazywały krzywe przeżycia. Znacznie wyższą 42-procentową redukcję śmiertelności obserwowano w grupie podanej terapii skojarzonej kwasem acetylosalicylowym i streptokinazą. Leczenie streptokinazą wiązało się ze statystycznie zmiennym zmniejszeniem ryzyka zgonu w ciągu pierwszych 35 dni od zawału, średnio o 29 zgonów na 1000 leczonych (95% CI: 20–38). Skojarzone leczenie streptokinazą i kwasem acetylosalicylowym zapobiegało w ciągu pierwszych 35 dni od zawału 55 zgonom (95% CI: 42–68), a w ciągu 10 lat — 42 zgonom (95% CI: 13–71) na 1000 leczonych. Ponadto stwierdzono, że dodatkowy korzystny efekt działania ASA u tych chorych nie zależy od stosowanej trombolizy. Ostatecznie nie udało się wyjaśnić, czy stosowanie kwasu acetylosalicylowego polega na nasileniu działania leków fibrynolitycznych, zapobieganiu reokluzji, czy też może ogranicza się wyłącznie do działania antyagregacyjnego. Na podstawie powyższych danych w obecnych rekomendacjach zaleca się jak najwcześniejsze stoso-

wanie kwasu acetylosalicylowego w leczeniu ostrego zawału serca, jak również w prewencji wtórnej.

Zastosowanie w chorobie niedokrwiennej serca

Przyczyną rozwoju niestabilnej choroby niedokrwiennej serca jest ten sam patomechanizm, co w ostrym zespole wieńcowym [1, 3]. Oprócz tego towarzyszy jej nadkrzepliwość oraz zwiększona agregacja płytek — to fizjologiczne podstawy do stosowania kwasu acetylosalicylowego. Potwierdzają to wyniki badania RISC [20]. Obserwacji poddano 796 mężczyzn z niestabilną dławicą piersiową lub ostrym zespołem wieńcowym bez uniesienia odcinka ST (NSTEMI, *non ST-elevation myocardial infarction*) w porównaniu z grupą stosującą placebo w okresie 5 dni, u których oceniano wpływ kwasu acetylosalicylowego. Ryzyko ponownego zawału serca oraz zgonu w grupie leczonej ASA zmniejszyło się o 57–69% i było istotnie mniejsze zarówno u chorych z niemy niedokrwieniem, jak i z dodatnią próbą wysiłkową. Na podstawie powyższego badania autorzy sugerują, że jak najwcześniejsze włączenie leczenia kwasem acetylosalicylowym i następnie jego kontynuacja u pacjentów dotychczas nieleczonych z niestabilną dławicą piersiową wiąże się ze zmniejszeniem ryzyka ponownego zawału serca oraz zgonu [7, 20].

Istnieje możliwość stosowania w lecznictwie klinicznym większych niż 75 mg dawek leku u pacjentów ze stabilną dławicą piersiową [1, 2]. W badaniu *The Swedish Angina Pectoris Aspirin Trial* (SAPAT) [21] w okresie leczenia trwającym 50 miesięcy stwierdzono również zmniejszenie ryzyka zawału serca, nagłego zgonu sercowego, udaru mózgu oraz całkowitej śmiertelności [7, 21]. W stabilnej dławicy piersiowej kwas acetylosalicylowy powinien być stosowany w sposób podobny jak w prewencji wtórnej po zawałe — okres terapii jest nieograniczony. Porównując pacjentów z przewlekłą chorobą niedokrwinną serca, stosujących kwas acetylosalicylowy w dawce 125 mg na dobę lub placebo, wykazano redukcję występowania zawału serca o 67%.

Wyniki te potwierdzono w metaanalizie *Antiplatelet Trialists Collaboration* [22] obejmującej 144 000 pacjentów, których poddano leczeniu przeciwplateletowemu lub podawano im placebo. W większości przypadków lekiem przeciwplateletowym był kwas acetylosalicylowy. Jego korzystne działanie potwierdzono bez względu na wiek, płeć oraz obecność czynników ryzyka choroby niedokrwiennej serca. Stosowanie ASA znacząco zmniejszało

wtórne ryzyko wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych o 27%, w tym powtórnych zawałów serca o 25%, zgonu lub powtórznego zawału serca o 30% i powtórznego udaru mózgu o 22% [22]. Wiązało się to jednak z częstszym występowaniem niektórych działań niepożądanych, takich jak udary (o 6%) oraz powikłania krwotoczne (o 69%). Na podstawie metaanalizy badacze stwierdzili, że tak zwana kardiologiczna dobową dawkę kwasu acetylosalicylowego powinna wynosić 75–150 mg. Jednak w leczeniu ostrego zespołu wieńcowego powinna być ona większa i wynosić co najmniej 150 mg. Jest to podyktowane koniecznością szybkiego wchłaniania leku, co uzyskuje się, stosując preparaty o szybkim uwalnianiu w obrębie górnego odcinka przewodu pokarmowego.

Podstawą decyzji o stosowaniu kwasu acetylosalicylowego powinna być ocena indywidualnego ryzyka choroby niedokrwiennej serca oraz możliwych powikłań krwotocznych. Możliwie najwcześniejsze stosowanie ASA może się przyczynić do zminimalizowania ryzyka zawału serca oraz poważnego incydentu naczyniowego [5].

Zastosowanie w udarze mózgu

Stosowanie kwasu acetylosalicylowego może także skutecznie zmniejszać ryzyko wystąpienia udaru mózgu. Taką zależność wykazał w swojej pracy Kappelle [10]. Obserwacji poddano zdrowe kobiety po 45. roku życia, które otrzymywały kwas acetylosalicylowy w dobowej dawce 100 mg. Małe dawki kwasu acetylosalicylowego zaleca się u osób obarczonych wysokim ryzykiem rozwoju choroby niedokrwiennej serca, w prewencji udaru mózgu oraz chorób układu sercowo-naczyniowego (głównie odnosi się to do pacjentów zagrożonych 10-procentowym ryzykiem wystąpienia choroby niedokrwiennej serca w ciągu najbliższych 10 lat) [9, 10, 23, 24]. W leczeniu ostrego udaru niedokrwiennego zalecana dawka mieści się w zakresie 50–325 mg na dobę. Alternatywą jest skojarzenie kwasu acetylosalicylowego w wyżej wspomnianej dawce z kłopidogrelem w dawce 75 mg na dobę [24]. U pacjentów źle tolerujących ASA (alergia na lek) wskazane jest podawanie kłopidogrelu w monoterapii [24].

Zastosowanie w nadciśnieniu tętniczym

Nadciśnienie tętnicze jest jedną z głównych przyczyn rozwoju chorób układu sercowo-naczyniowego. W badaniu *Hypertension Optimal Treatment* (HOT) [16] oceniano związek między poważnymi incydentami sercowo-naczyniowymi a ciśnieniem rozkurczowym osiągniętym podczas terapii oraz

przydatność niskodawkowej terapii kwasem acetylosalicylowym w leczeniu nadciśnienia tętniczego w celu obniżenia częstości incydentów sercowo-naczyniowych. Obserwacji poddano 18 790 pacjentów, których podzielono na 3 grupy. Kryterium podziału było docelowe ciśnienie rozkurczowe krwi wynoszące: ≤ 90 mm Hg lub ≤ 85 mm Hg, lub ≤ 80 mm Hg podczas terapii hipotensyjnej.

U wszystkich pacjentów włączono leczenie hipotensyjne. Ponadto połowa pacjentów z każdej grupy otrzymywała kwas acetylosalicylowy w dawce 75 mg na dobę, pozostali — placebo. Obserwacja odległa wynosiła średnio 3,8 roku. Liczba poważnych incydentów sercowo-naczyniowych u osób leczonych z powodu nadciśnienia tętniczego, przyjmujących dodatkowo ASA, zmniejszyła się o 15% ($p = 0,03$), a liczba zawałów serca — o 36% ($p = 0,002$) [5, 16].

Podawanie dodatkowo kwasu acetylosalicylowego nie wiązało się z większym ryzykiem dla pacjenta. Pozwala na zmniejszenie występowania incydentów sercowo-naczyniowych, wskutek czego może być skutecznie stosowany w prewencji pierwotnej [5].

Oporność na kwas acetylosalicylowy

Zahamowanie płytkowej cyklooksygenazy w zależności od dawki leku jest związane z całkowitym zatrzymaniem syntezy tromboksanu — agonisty płytek krwi [11–13, 15]. Wielokrotne podawanie kwasu acetylosalicylowego powoduje kumulację dawek. Prowadzi to przeważnie do całkowitego zahamowania syntezy tromboksanu i wiąże się z obniżeniem zdolności płytek do agregacji przez wiele dni po zażyciu leku. Prawdopodobnie działanie to odpowiada za zahamowanie progresji zmian miażdżycowych [8, 15, 17]. Kwas acetylosalicylowy wzmaga wytwarzanie tlenku azotu przez komórki śródbłonna, co ma znaczenie cytoprotekcyjne oraz przeciwwzpalne.

Oprócz działania kardioprotekcyjnego w chorobie wieńcowej, u niektórych pacjentów występuje osłabiona wrażliwość płytek krwi, tak zwana oporność na aspirynę, będąca prawdopodobnie cechą osobniczą [11–13]. Patrono [25] definiuje ją jako:

- brak skuteczności zapobiegania incydentom naczyniowym;
- brak zdolności wydłużenia czasu krwawienia;
- brak zdolności hamowania syntezy tromboksanu;
- brak zdolności uzyskania efektów hamowania funkcji płytek.

Niepełna odpowiedź płytek na lek przyczynia się do niedostatecznej ochrony przed powikłaniami o charakterze zakrzepicy naczyń tętniczych. Do dziś nie jest znany mechanizm odpowiedzialny za

brak pożądanego skutku terapeutycznego u pacjentów przyjmujących długotrwale kwas acetylosalicylowy. Liczne obserwacje oraz badania kliniczne prowadzone na całym świecie wskazują jednak na powiązanie „oporności na aspirynę” z takimi dysfunkcjami, jak: dyslipidemia, hiperglikemia, stany zapalne czy palenie tytoniu [11, 12, 25].

Za wystąpienie oporności na kwas acetylosalicylowy prawdopodobnie odpowiedzialnych jest 5 przyczyn:

- niedostateczna blokada aktywacji płytek zależna od stymulacji erytrocytów;
- biosynteza PGF2- α — pochodnej prostaglandyn — bioaktywnego produktu peroksydacji kwasu arachidonowego;
- stymulacja agregacji płytek wskutek palenia tytoniu;
- zdolność do agregacji płytek oporna na kwas acetylosalicylowy wynikająca z podwyższonego stężenia norepinefryny;
- wzrost wrażliwości płytek na kolagen.

Hipoteza wysunięta w 2002 roku przez Eikelbooma i wsp. [26] wskazuje, że nieznanne polimorfizmy cząsteczki COX-1 mogłyby odpowiadać za istnienie niewrażliwych na kwas acetylosalicylowy wariantów izomorficznych COX-1 odpowiedzialnych za syntezę tromboksanu. Ta sama dawka leku u dwóch pacjentów może wywołać odmienny efekt terapeutyczny, wskazując tym samym, że odpowiedź płytek krwi na leczenie ASA jest cechą osobniczą. Występowanie niepełnej odpowiedzi płytek krwi zależy od metody monitorowania skuteczności leku. Jej częstość szacuje się na około 20–30% [17, 18].

W związku z dość częstą u niektórych pacjentów opornością na leczenie kwasem acetylosalicylowym poszukuje się nowych metod terapii zapobiegających jej wystąpieniu. Jedną z nich jest podanie tego leku w większej dawce 150–300 mg na dobę i obserwacja tolerancji na lek z użyciem testu *Accumetrics Ultegra* — ASA po 4 tygodniach od włączenia terapii. Alternatywą powyższej metody w przypadku występowania dalszej oporności jest podanie kłopidogrelu oraz ocena jego skuteczności po 6 tygodniach od włączenia leczenia za pomocą testu *Accumetrics Ultegra* — ADP. Ograniczeniem stosowania kłopidogrelu u pacjentów z rozpoznaną opornością na kwas acetylosalicylowy jest ostatnio opisywana oporność na tienopirydyny.

Oporność na kwas acetylosalicylowy u pacjentów z cukrzycą typu 1 i 2

Jak wiadomo, kwas acetylosalicylowy zmniejsza ryzyko wystąpienia ostrego zawału serca, uda-

ru mózgu i innych incydentów naczyniowych aż o kilkadziesiąt procent [24]. Dlatego zaleca się go u wszystkich chorych z grup wysokiego ryzyka bez przeciwwskazań do jego stosowania — szczególnie u chorych na cukrzycę typu 1 i 2. Mehta i wsp. [27] oceniali odpowiedź na leczenie przeciwplatetkowe kwasem acetylosalicylowym w populacji chorych na cukrzycę. Obserwacji poddano grupę 203 leczonych ambulatoryjnie pacjentów z cukrzycą, zarówno typu 1 (DM1T, n = 92), jak i typu 2 (DM2T, n = 111). U wszystkich chorych w prewencji pierwotnej i/lub wtórnej chorób układu sercowo-naczyniowego długotrwale stosowano ASA. Z badania wyłączano pacjentów zażywających leki (dipirydamol, kłopidogrel, tiklopidyna, ibuprofen, naproksen, diklofenak, indometacyna, piroksydam). Według autorów badania mogły one wpływać na wyniki pomiaru oporności na leczenie kwasem acetylosalicylowym, którą oceniano przy użyciu szybkiego testu funkcji płytek (*Ultegra Rapid Platelet Function Assa*), polegającego na pomiarze stopnia agregacji płytek krwi. Wynik podawano w tak zwanych „jednostkach oporności na aspirynę” (ARU, *aspirin resistance unit*). Jako kryterium oporności na leczenie przyjęto wartość ARU przekraczającą 550.

Większość pacjentów (69%) przyjmowała kwas acetylosalicylowy w dawce 81 mg, 2% uczestników — 162 mg, 22% osób — 325 mg, a 1% badanych — od 325 do 600 mg. Spośród całej badanej populacji 96% pacjentów przyjmowało aspirynę regularnie każdego dnia, 3% pacjentów — przynajmniej 3 razy na tydzień, 1% — raz na tydzień. Z uwagi na różne dawki dobowe oraz różną częstość przyjmowania, dla każdego uczestnika wyliczono tygodniową dawkę przyjmowanego kwasu acetylosalicylowego.

Autorzy nie wykazali istotnej różnicy związanej z opornością na kwas acetylosalicylowy u pacjentów przyjmujących dawkę równą lub mniejszą niż 567 mg na tydzień (odpowiednik 81 mg/d.) a grupą, w której dawka tego leku przekraczała wspomnianą wartość ($p = 0,9$). Podobne wyniki zaobserwowano także w podgrupach pacjentów z cukrzycą typu 1 oraz typu 2. Nie stwierdzono również związku między opornością na ASA a przyjmowaniem go w prewencji pierwotnej lub wtórnej.

W badanej populacji z rozpoznaną cukrzycą odsetek osób opornych na działanie kwasu acetylosalicylowego wyniósł prawie 19%, niezależnie od typu cukrzycy, a u osób z rozpoznaną cukrzycą typu 1 — 22% ($p = 0,5$), natomiast u chorych na cukrzycę typu 2 — 16% ($p = \text{NS}$). Wśród kobiet obserwowano istotnie częstszą oporność na kwas acetylosalicylowy w całej ocenianej grupie ($p = 0,025$) oraz

w podgrupie osób z cukrzycą typu 1 ($p = 0,001$). Nie stwierdzono związku między opornością na kwas acetylosalicylowy, wiekiem, stężeniami hemoglobiny glikowanej, cholesterolu całkowitego i frakcji LDL ani wcześniejszym występowaniem chorób układu sercowo-naczyniowego ($p = NS$), zarówno w całej badanej populacji, jak i w poszczególnych podgrupach pacjentów z cukrzycą. Potwierdzono związek między stężeniem cholesterolu frakcji HDL a agregacją płytek, który obserwowano odpowiednio: w całej przebadanej populacji ($r = 0,21$, $p = 0,005$), w poszczególnych grupach; u osób z cukrzycą typu 1 ($r = 0,32$, $p = 0,04$) oraz u chorych na cukrzycę typu 2 ($r = 0,21$, $p = 0,04$). Pacjenci, u których stężenie cholesterolu frakcji HDL jest niskie, wydają się, co ważne, bardziej wrażliwi na leczenie kwasem acetylosalicylowym. Efektu tego nie obserwowano, niezależnie od płci, w grupie osób z cukrzycą typu 1.

Profil bezpieczeństwa

W żadnym z powyższych badań nie odnotowano istotnych działań niepożądanych kwasu acetylosalicylowego u chorych z ostrym zespołem wieńcowym, w prewencji pierwotnej i wtórnej udarów mózgu oraz z chorobą niedokrwinną serca.

Objawy niepożądane występowały bardzo rzadko po stosowaniu tego leku [1, 18]. Zależało to głównie od zastosowanej dawki, a objawy dotyczyły najczęściej przewodu pokarmowego z powodu uszkodzenia bariery ochronnej błony śluzowej żołądka, co skutkuje wzmożonym wydzielaniem histaminy, a następnie kwasu solnego. Podczas stosowania kwasu acetylosalicylowego może się zwiększyć ryzyko krwawienia z powodu wydłużonego czasu krzepnięcia [18].

Zahamowanie ochronnego działania cytoprotekcyjnego prostaglandyn PGE₂ i PGJ₂ skutkuje niemal 2-krotnym zwiększeniem ryzyka owrzodzenia żołądka oraz krwawienia z górnego odcinka przewodu pokarmowego [6, 15]. Nadwrażliwość na kwas acetylosalicylowy w postaci astmy aspirynowej, skojarzonej najczęściej ze współistniejącymi polipami nosa, może występować sporadycznie.

Ze względu na budowę chemiczną kwas acetylosalicylowy może powodować rozliczne interakcje lekowe. Najgroźniejszymi z nich są interakcje z pochodnymi kumaryny i steroidami, ze względu na ryzyko krwawienia z przewodu pokarmowego. Ponadto kwas acetylosalicylowy nasila działanie hipoglikemizujące pochodnych sulfonilomocznika, co może zagrażać hipoglikemią [6, 8, 15, 17].

Podsumowanie

Stosowanie kwasu acetylosalicylowego w monoterapii, jak również w terapii skojarzonej z innymi lekami antyagregacyjnymi wiąże się z poprawą rokowania odległego pacjentów.

Z klinicznego punktu widzenia stosowanie większej dawki kwasu acetylosalicylowego 150–300 mg na dobę pozwala na zminimalizowanie zjawiska tak zwanej oporności na aspirynę. Według wielu autorów dawka 150 mg powinna być zalecana jako pierwsza po ostrym zawale serca.

Stosowanie kwasu acetylosalicylowego w prewencji pierwotnej i wtórnej chorób układu sercowo-naczyniowego niewątpliwie zmniejsza ryzyko zatknięcia naczyń, a co jest z tym związane — redukuje objawy dławicowe oraz poprawia tolerancję wysiłku, zapobiega również wystąpieniu udaru mózgu.

W żadnym z opublikowanych badań klinicznych nie odnotowano istotnych działań niepożądanych leku, a czas obserwacji w powyższych pracach przekraczał kilka lat.

W świetle aktualnej wiedzy medycznej [4] wydaje się, że podstawy do stosowania kwasu acetylosalicylowego u chorych z ostrym zespołem wieńcowym — zarówno w pierwotnej, jak i wtórnej prewencji udarów mózgu oraz w chorobie niedokrwiennej serca — są dobrze udokumentowane.

Piśmiennictwo

1. Czyż M., Watała C. Aspiryna — cudowne panaceum? Molekularne mechanizmy działania kwasu acetylosalicylowego w organizmie. Postępy Hig. Med. Dośw. 2005; 59: 105–115.
2. Zipes D.P., Libby P., Bonow R., Braunwald E. (red.) Braunwald's Heart Disease — a textbook of cardiovascular medicine. Wyd. 7. Elsevier Saunders Company, Philadelphia 2004.
3. Gollapudi R.R., Teirstein P.S., Stevenson D.D. Aspirin sensitivity: implications for patients with coronary artery disease. JAMA 2004; 292: 3017–3023.
4. Kawecka-Jaszcz K. Ocena całkowitego ryzyka sercowo-naczyniowego. Terapia 2005; 7–8: 168–169.
5. Eidelman R.S., Hebert P.R., Weisman S.M., Henkens C.H. An Update on Aspirin in the Primary Prevention of Cardiovascular Disease. Arch. Intern. Med. 2003; 163: 2006–2010.
6. Vane J.R. Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs. Nat. New Biol. 1971; 231: 232–235.
7. Harrington R.A., Becker R.C., Ezekowitz M. Platelet-Active Drugs: Antithrombotic Therapy for Coronary Artery Disease. Chest 2004; 126: 513S–548S.

8. Quyyumi A.A. Effects of aspirin on endothelial dysfunction in atherosclerosis. *Am. J. Cardiol.* 1998; 82: 31S–33S.
9. Pongracz E., Kaposzta Z. Antiplatelet therapy in ischemic stroke. *Expert Rev. Neurother.* 2005; 5: 541–549.
10. Kappelle L.J. Primary prevention of cardiovascular disease with acetylsalicylic acid: in high-risk patients. *Ned. Tijdschr. Geneesk.* 2005; 149 (16): 853–854.
11. Howard P.A. Aspirin resistance. *Ann. Pharmacother.* 2002; 36: 1620–1564.
12. Weber A.A. Towards a definition of aspirin resistance: a typological approach. *Platelets* 2002; 1: 37–40.
13. Kuliczkowski W., Halawa B., Korolko B. Aspirin resistance in ischaemic heart disease. *Kardiol. Pol.* 2005; 62: 14–25.
14. Patrono C., Collier B., Fitzgerald G.A. Platelet-Active Drugs: The Relationships Among Dose, Effectiveness, and Side Effects. *Chest* 2004; 126: 234S–264S.
15. Bolten W.W. The problem of the atherothrombotic potential of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Ann. Rheum. Dis.* 2006; 65: 7–13.
16. Hansson L., Zanchetti A., Carruthers S.G. 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; 351: 1755–1762.
17. Husain S., Andrews N.P., Mulcahy D. i wsp. Aspirin improves endothelial dysfunction in atherosclerosis. *Circulation* 1998; 97: 716–720.
18. Hirsh J. Aspirin and other platelet-active drugs. The relationship between dose, effectiveness and side effects. *Chest* 1992; 102 (supl.): 327S–336S.
19. ISIS-2 Collaborative Group: Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. *Lancet* 1998; 349: II.
20. 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.
21. Juul-Moller S., Edvardsson N., Jahnmatz B., Rosen A., Sorensen S., Omblus R. Double-blind trial of aspirin in primary prevention of myocardial infarction in patients with stable chronic angina pectoris. The Swedish Angina Pectoris Aspirin Trial (SAPAT) Study Investigators. *Lancet* 1992; 34: 145–153.
22. Antiplatelet Trialists Collaboration. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy. *BMJ* 2002; 324: 71–86.
23. Pearson T.A., Blair S.N., Daniels S.R. i wsp. Consensus Panel Guide to Comprehensive Risk Reduction for Adult Patients Without Coronary or Other Atherosclerotic Vascular Disease. *Circulation* 2002; 106: 388–391.
24. Albers G.W., Amarenco P., Easton J.D. Antithrombotic and Thrombolytic Therapy for Ischemic Stroke. *Chest* 2004; 126: 483S–512S.
25. Patrono C. Aspirin resistance: definition, mechanisms and clinical read-outs. *J. Thromb. Haemost.* 2003; 1: 1710–1713.
26. 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.
27. Mehta S.S., Silver R.J., Aaronson A. i wsp. Comparison of Aspirin Resistance in Type 1 Versus Type 2 Diabetes Mellitus. *Am. J. Cardiol.* 2006; 4 (97): 567–570.