

Kwas acetylosalicylowy AD 2019 – znane zalety, nowe wyzwania

Acetylsalicylic acid in 2019: known benefits, new challenges

Filip Pawliczak , Jarosław D. Kasprzak 

Katedra i Klinika Kardiologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

Streszczenie

W niniejszym opracowaniu podsumowano aktualne zalecenia dotyczące właściwości przeciwplatek oraz wskazań do profilaktycznego stosowania małych dawek kwasu acetylosalicylowego (ASA). Omówiono wyniki najnowszych badań dotyczących przede wszystkim prewencji pierwotnej, optymalnego dawkowania w kontekście zagadnienia aspirynoporności oraz możliwości poprawy długoterminowej współpracy pacjentów wymagających stosowania ASA. Omówiono również sposoby zapobiegania stosunkowo częstemu problemowi nietolerancji leku ze strony przewodu pokarmowego.

Słowa kluczowe: ASA, miażdżyca, farmakoterapia, choroba niedokrwienna, bezpieczeństwo

Przedrukowano za zgodą z: Folia Cardiologica 2019; 14 (5): 467–474, DOI: 10.5603/FC.a2019.0084

Historia medycznych zastosowań kwasu acetylosalicylowego

Leki należące do salicylanów są tak stare, jak medycyna. Właściwości przeciwbólowe, przeciwgorączkowe i przeciwzapalne kory wierzby znano już w odległej starożytności – najstarsze wzmianki pojawiają się już na sumeryjskich kamiennych tablicach około 2000. roku p.n.e. Kolejnym dowodem znajomości zalet salicylanów jest Papirus Ebersa (ok. 1550 r. p.n.e.). Podobnie większość „ojców medycyny” zalecała stosowanie między innymi ekstraktu z wierzby w celach leczniczych – można wśród nich wymienić Hipokratesa, Celsusa, Pedaniosa Dioskurydesa, Pliniusza Starszego czy Galena. *Status quo* nie ulegał większym zmianom aż do XVIII wieku, gdy kapelan Edward Stone opisał niezwykle działanie kory wierzby w leczeniu febry utożsamianej z objawami malarii, porównując ją ze stosowanej kory jezuitów (obecnie wiadomo, że była ona bogata w chininę). Wyniki swoich badań przedstawił w 1763 roku na spotkaniu Towarzystwa Królewskiego, co sprawiło, że rośliny bogate w salicylany stały się tańszym substytutem preparatów przeciwmalarycznych.

Wiek XIX przyniósł identyfikację substancji czynnej znajdującej się w korze wierzby – Joseph Buchner w 1828 roku

wyizolował kryształ salicyny. Dziesięć lat później Raffaele Piria odkrył metodę pozyskiwania jeszcze skuteczniejszego ekstraktu, otrzymując kwas salicylowy. Kolejne lata przynosiły coraz więcej wiedzy o właściwościach stosowania salicylanów – również o ich działaniach niepożądanych, z podrażnieniem żołądka na czele. W 1897 roku Felix Hoffman, zainspirowany powikłaniami stosowania salicylanu sodu u swego ojca w ramach leczenia reumatyzmu, opracował wydajną metodę produkcji jego pochodnej – kwasu acetylosalicylowego (ASA, *acetylsalicylic acid*), który po acetylacji, jak obecnie wiadomo, uzyskał też cenne właściwości w zakresie prewencji schorzeń serca. Pierwotne badania były utrudnione, z powodu podejrzeń o szkodliwe działanie leku na serce. Ostatecznie dotyczący leku patent przyznano firmie Bayer i od 1899 roku ASA jest dostępny pod nazwą handlową *Aspirin®*, którą z czasem uznano za ekwiwalent nazwy chemicznej.

Pierwsze doniesienia o potencjalnym wpływie ASA na układ krążenia w postaci zmniejszenia występowania incydentów sercowo-naczyniowych pojawiają się dopiero w roku 1950. Przełomowego odkrycia w tym zakresie dokonał amerykański lekarz – Lawrence L. Craven, który zaobserwował zwiększone ryzyko krwawień u pacjentów przyjmujących ASA jako lek przeciwbólowy i wysunął hipotezę, że działa

ona przeciwzakrzepowo i może obniżać ryzyko zakrzepicy wieńcowej oraz zawału serca. Jego badania obserwacyjne nie zyskały jednak powszechnej akceptacji (*nota bene* sam doktor Craven zmarł na zawał). Dopiero w latach 80. ubiegłego wieku świat medycyny zaakceptował skuteczność ASA w przeciwdziałaniu tętniczym incydentom zakrzepowozatorowym — w 1988 amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (FDA, *Food and Drug Administration*) uznała jako wskazanie dla ASA prewencję wtórną zawału serca.

Mechanizm działania i dawkowanie ASA

Kwas acetylosalicylowy należy do niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ [NSAID, *non-steroidal inflammatory drugs*]), wykazując działania przeciwzapalne, przeciwgorączkowe, przeciwbólowe a także antyagregacyjne. Podstawowy mechanizm działania to acetylacja grupy hydroksylowej seryny znajdującej się w miejscu aktywnym cyklooksygenazy (COX, *cyclooxygenase*), co prowadzi do nieodwracalnej inaktywacji enzymu poprzez uniemożliwienie jej połączenia z kwasem arachidonowym. Cyklooksygenaza występuje w dwóch formach: obecna głównie w płytkach krwi COX-1 w znacznym stopniu odpowiada za produkcję tromboksanu, natomiast COX-2 (powszechna w komórkach jądrzastych, m.in. śródbłónka) — za produkcję prostaglandyn przeciwzakrzepowych i prozapalnych. Zdolność ASA do acetylacji seryny zarówno w COX-1, jak i COX-2 odpowiada za jej szerokie spektrum działania. Brak aktywności COX znacząco ogranicza ilość powstających mediatorów wewnątrz- i zewnątrzkomórkowych, do których zalicza się prostaglandyny, prostacykliny i tromboksany. Ograniczenie powstawania prostanoidów wycisza stan zapalny, a tromboksanu — hamuje agregację płytek krwi, utrudniając powstawanie skrzepin. Co istotne, ASA hamuje COX-1 niemal 200-krotnie silniej niż COX-2. Oznacza to, że oczekiwany efekt przeciwpłytkowy można osiągnąć, stosując dużo mniejszą dawkę niż konieczna do uzyskania efektu przeciwzapalnego. Umożliwia to obniżenie ryzyka działań niepożądanych (zależnych od dawki) i umożliwia długotrwałe przyjmowanie małych, przeciwpłytkowych dawek leku.

Kwas acetylosalicylowy działa przeciwpłytkowo już od dawek około 50 mg (w przypadku przewlekłego stosowania — nawet od 20 mg), ale większe dawki powodują bardziej przewidywalną i szybszą odpowiedź (u osób zdrowych po przyjęciu dawki 80 mg pełny efekt następuje po 15–30 min), co uzasadnia ich stosowanie na przykład jako pierwszej dawki w zawał serca. Odtworzenie potencjału zakrzepowego płytek jest zatem możliwe poprzez odnowienie populacji trombocytów (żyjących ok. 10 dni), niepoddanej wpływowi ASA.

Zaskakująco zróżnicowane pozostają poglądy dotyczące dawek ASA jako leku przeciwpłytkowego. W większości krajów europejskich, w tym w Niemczech, Austrii, Francji,

Belgii, krajach Półwyspu Iberyjskiego, zwykle stosuje się dawkę 100 mg/dobę. W Stanach Zjednoczonych najczęściej wybieraną dawką jest 81 mg przy jednoczesnym podkreśleniu, że dawka 75 mg/dobę wydaje się zbyt mała dla dorosłej osoby. W Australii zakres dawek wynosi od 75 aż do 150 mg, jednak najczęściej wybierana to 100 mg/dobę. Najczęściej wykorzystywana w Polsce dawka 75 mg/dobę jest równie często stosowana w zasadzie jedynie w Wielkiej Brytanii. Chociaż jako działające przeciwpłytkowo zwykle wymienia się dawki od 75 mg/dobę, to w liście „leków niezbędnych” publikowanej przez Światową Organizację Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) wymieniano tabletkę zawierającą 100 mg ASA [1].

Kontrowersje dotyczące dawkowania próbowano rozwiązać przy użyciu przeglądu systematycznego i metaanalizy, w której zestawiono 11 randomizowanych badań obejmujących łącznie 104 101 pacjentów z medianą obserwacji 60 miesięcy [2]. Rozpiętość badanych dawek była znacząca — od 50 do aż 990 mg/dobę, nie stwierdzono jednak istotnego silnego zróżnicowania efektu prewencyjnego zależnie od dawki. Subtelne trendy odnotowano przy podziale na dawki: 100 mg/dobę (lepsze wskaźniki w zakresie ryzyka występowania zgonu, zgonu nowotworowego, nowotworów i dużych krwawień z przewodu pokarmowego), ponad 100 mg/dobę (silniejsza ochrona sercowo-naczyniowa), nie więcej niż 100 mg/dobę (lepsza tolerancja, niższe ryzyko krwawienia śródczaszkowego). Wydaje się zatem korzystne uznać, że w celu zapewnienia pełnej ochrony należy maksymalizować dawkę, jednocześnie unikając jej bezcelowego zwiększania ponad próg 100 mg/dobę. W niedawnej metaanalizie zasugerowano niedostateczną skuteczność prewencyjną najmniejszych dawek u pacjentów z większą (>70–80 kg) masą ciała [3] — jest to zgodne z analizami własnymi autorów niniejszej pracy odnoszącymi się do czynników ryzyka oporności na ASA (*patrz dalej*). Zwiększone tempo odnowy trombocytów obserwuje się w cukrzycy — istnieją dane sugerujące większą efektywność ASA dawkowanej 2 razy/dobę.

Wskazania do stosowania ASA według aktualnych wytycznych

Kwas acetylosalicylowy zrewolucjonizował współczesną medycynę na poziomie porównywalnym z penicyliną, stając się jednym z najważniejszych leków XX wieku. Jego podstawowe zastosowanie stanowi prewencja wtórna chorób układu sercowo-naczyniowego — powikłań zakrzepowych miażdżycy. Działanie ASA na zakrzepicę żylną (zmniejszenie nawrotów o ponad 1/4; badanie ASPIRE) lub wewnątrzsercową (w migotaniu przedsionków) jest słabsze niż leków hamujących układ osoczowy. Odrębne zagadnienie i przedmiot pewnych kontrowersji stanowi wpływ zapobiegawczy ASA w odniesieniu do powstawania nowotworów, zwłaszcza jelita grubego.

Tabela 1. Zmiana ryzyka głównych zdarzeń klinicznych podczas przewlekłego stosowania kwasu acetylosalicylowego (ASA, *acetylsalicylic acid*) – metaanaliza *Antithrombotic Trialists' Collaboration* 2009 (zmodyfikowano na podstawie [5])

Zdarzenie kliniczne	Absolutna roczna różnica ryzyka w przypadku stosowania ASA vs. placebo ($\Delta\%$ /rok)	
	Prewencja pierwotna (n = 660 tys. pacjentów × lata)	Prewencja wtórna (n = 43 tys. pacjentów × lata)
Poważne zdarzenia wieńcowe	-0,06	-1,00
Zawał nieukończony zgonem	-0,05	-0,66
Zgon z powodu zdarzenia wieńcowego	-0,01	-0,34
Udar	-0,01	-0,46
Udar krwotoczny	-0,01	Dane trudne do zestawienia
Zgon z powodów sercowo-naczyniowych	-0,01	-0,29
Zdarzenie sercowo-naczyniowe	-0,07	-1,49
Poważny krwotok pozaczaszkowy	+0,03	Dane trudne do zestawienia

W wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC, *European Society of Cardiology*) z 2016 roku dotyczących prewencji chorób układu sercowo-naczyniowego [4] jednoznacznie podkreślono kluczową rolę ASA w leczeniu chorych w ramach prewencji wtórnej – z klinicznie potwierdzoną chorobą wieńcową, przebyłym udarem niedokrwinnym lub objawową miażdżycą tętnic obwodowych. Punktem wyjścia stało się prospektywne, przeprowadzone metodą ślepej próby badanie SAPAT (*Swedish Angina Pectoris Aspirin Trial*), w którym udowodniono 34-procentowe obniżenie ryzyka wystąpienia złożonego punktu końcowego (pod postacią nagłego zgonu sercowego lub zawału serca u pacjentów), uwzględniane w kolejnych edycjach wytycznych ESC na temat leczenia stabilnej choroby niedokrwiennej serca. W późniejszej metaanalizie *Antiplatelet Trialists' Collaboration* (17 tys. pacjentów, tab. 1) udowodniono, że u pacjentów obciążonych wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym przyjmujących ASA stwierdza się 25-procentowe obniżenie ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych (z 8,2% do 6,7%/rok) – ryzyko udaru zmniejsza się z 2,6%/rok do 2,1%/rok, a ryzyko powikłań wieńcowych – z 5,3%/rok do 4,3%/rok [5]. Mimo jednoczesnego zwiększenia ryzyka istotnych krwawień, potwierdzono zmniejszenie śmiertelności ogólnej o 10%. W omawianych wytycznych jednoznacznie zalecono stosowanie ASA po wystąpieniu ostrego zespołu wieńcowego i udarze niedokrwinnym lub epizodzie przemijającego niedokrwienia, z najwyższą klasą zaleceń IA, na stałe. W wielu sytuacjach ASA stanowi element podwójnego lub nawet potrójnego leczenia przeciwzakrzepowego, najczęściej stosowanego w sytuacjach świeżo przebitego ostrego zespołu wieńcowego lub zabiegu wszczepienia stentów tętniczych. Ten rozległy obszar zagadnień wykracza poza ramy niniejszego opracowania, ale omówiono go szczegółowo w niedawno opracowanym dokumencie eksperckim ESC [6].

Kolejnym dokumentem, w którym potwierdzono zalecenie stosowania ASA u pacjentów z rozpoznaną chorobą

niedokrwinną serca, po udarze mózgu lub przemijającym napadzie niedokrwinnym (TIA, *transient ischaemic attack*) oraz z objawową chorobą naczyń obwodowych, są pochodzące z 2011 roku amerykańskie wytyczne *American Heart Association/American College of Cardiology Foundation* (AHA/ACCF) dotyczące prewencji wtórnej i terapii obniżających ryzyko u pacjentów z wieńcową i inną miażdżycową chorobą naczyń – w przypadku pacjentów z rozpoznaną jakąkolwiek postacią choroby wieńcowej, szczególnie po zawale oraz u pacjentów po incydentach mózgowo-naczyniowych, u których nie ma przeciwwskazań, należy wdrożyć i kontynuować przewlekłą terapię ASA w dawce 75–162 mg/dobę.

W odniesieniu do prewencji pierwotnej istnieją jednak poważne wątpliwości. Przytoczony w europejskim dokumencie przegląd systematyczny, obejmujący 6 badań uwzględniających łącznie 95 tys. przebadanych pacjentów bez jawnej choroby układu sercowo-naczyniowego i mózgowo-naczyniowej stosujących przewlekłe ASA w porównaniu z placebo, nie przyniósł rewelacji. Obniżenie ryzyka powikłań krążeniowych z 0,57%/rok do 0,51%/rok przy jednoczesnym wzroście ryzyka poważnych krwawień pozaczaszkowych i z przewodu pokarmowego o 0,03%/rok oraz brak zmiany ryzyka śmiertelności sercowo-naczyniowej stanowią podstawę do przeciwwskazania do przewlekłego stosowania ASA u osób bez jawnej miażdżycy i osób cechujących się niskim ryzykiem sercowo-naczyniowym (klasa IIIB). Dane te potwierdzono w najnowszej, jeszcze obszerniejszej metaanalizie (157 248 pacjentów) – ponownie ASA zastosowany w prewencji pierwotnej okazał się zmniejszać ryzyko zawału o 18%, przy braku wpływu na śmiertelność całkowitą w średniej obserwacji trwającej 6,6 roku – ze względu na zwiększenie częstości istotnych klinicznie krwawień o 47% (wewnątrzczaszkowych – o 33%) [7].

Nieco odmienne stanowisko zaprezentowali autorzy wytycznych *US Prevention Service Task Force* [8] dotyczących stosowania ASA w prewencji pierwotnej, stając w opozycji

do wytycznych europejskich. W amerykańskim dokumencie dopuszczono dwie grupy chorych, u których stosowanie ASA jest do rozważenia, w tym jedną grupę, w której jest to nawet rekomendowane. Są to osoby spełniające następujące kryteria: wiek 50–59 lat, u których stwierdzono niskie ryzyko krwawienia, przewidywane przeżycie co najmniej 10 lat, przewidywany czas przyjmowania ASA nie krótszy niż 10 lat oraz ryzyko sercowo-naczyniowe wyliczone za pomocą ASCVD (*Atherosclerotic Cardiovascular Disease*) nie niższe niż 10-procentowe. Zaleca się u nich stosowanie ASA w dawce 75–150 mg/dobę. U osób spełniających pozostałe kryteria, ale w grupie wiekowej o dekadę starszej (60–69 lat), według amerykańskich wytycznych można rozważyć włączenie ASA. Efekty takiego postępowania w grupie 10 tys. pacjentów to zapobieżenie 225 zawałom, 84 udarom niedokrwiennym i 139 rakom jelita, ale kosztem wystąpienia 284 poważnych krwawień pozaczaszkowych i 23 udarów krwotocznych.

Wobec wyników najnowszych badań ASCEND (*A Study of Cardiovascular Events in Diabetes*) [9] i ARRIVE [10], opublikowanych podczas Kongresu ESC 2018 w Monachium, kwestia zaleceń dotyczących prewencji pierwotnej staje się jeszcze bardziej odległa. Badanie ARRIVE zaprojektowano w celu zbadania wpływu przyjmowania 100 mg/dobę ASA w porównaniu z placebo w grupie ponad 12,5 tys. pacjentów cechujących się pośrednim ryzykiem sercowo-naczyniowym (zdefiniowanym jako 10–20-proc. ciągu 10 lat – rzeczywiste ryzyko wyniosło ok. 8,5%/10 lat), ale bez cukrzycy ani rozpoznanej choroby układu krążenia. Pacjenci płci męskiej musieli mieć przynajmniej 55 lat i być obciążeni dwoma dodatkowymi czynnikami ryzyka, kobiety – przynajmniej 60 lat i być obciążeni trzema czynnikami ryzyka. Przyjmowanie ASA okazało się nie zmieniać istotnie statystycznie ryzyka wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych, przy jednocześnie istotnie zwiększonym (z 0,5% do 1%/rok) ryzyku krwawienia z przewodu pokarmowego; ciężkie krwawienia wystąpiły zaledwie u 2 pacjentów z grupy przyjmujących placebo i 4 leczonych ASA. Do wad badania należą niedoszacowanie poziomu ryzyka krążeniowego, a także problemy ze współpracą pacjentów podczas obserwacji – u pacjentów, którzy przyjęli prawidłowo przynajmniej 60% dawek, zaobserwowano typowe dla innych badań z zastosowaniem ASA 47-procentowe obniżenie ryzyka zawału serca.

W badaniu ASCEND [7] przeanalizowano wpływ przyjmowania 100 mg/dobę ASA przez ponad 7 lat w porównaniu z przyjmowaniem placebo w grupie blisko 15,5 tys. pacjentów z rozpoznaną cukrzycą, lecz bez stwierdzonej choroby układu krążenia. Istotnie statystycznie obniżenie ryzyka wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych aż o 12% przyćmił fakt, że ryzyko poważnych krwawień (najczęściej z przewodu pokarmowego) wzrosło aż o 29%. Potencjalny korzystny efekt prewencyjny był zatem niemal całkowicie zrównoważony działaniami niepożądanymi.

Podobnie nie spełniła oczekiwań identyfikacja kandydatów do stosowania ASA w ramach prewencji pierwotnej na podstawie wieku – badanie ASPREE (*ASpirin in the Prevention of Events in the Elderly*) [11] przeprowadzone w populacji sprawnych seniorów (mediana 74 lata) ukierunkowano na obniżenie ryzyka zgonu, demencji lub trwałej niesprawności. Nie uzyskano ochronnego przy spodziewanym, 38-procentowym wzroście częstości incydentów krwotocznych.

Podsumowując, optymalne strategie profilaktycznego stosowania ASA sprowadzają się do jak najtrafniejszej identyfikacji populacji, w których obniżenie ryzyka zakrzepowych powikłań miażdżycy (ochronne działanie ASA odnośnie do zawału jest niepodważalne) przewyższa stosunkowo stałe wartości nadwyżki groźnych krwawień. Obecne dane wskazują jedynie grupę prewencji wtórnej (po zawałe lub udarze) jako odnoszącą jednoznaczne korzyści z profilaktycznej terapii ASA.

Oporność na ASA – niepowodzenie prewencji (nie) do pokonania?

Kolejnym istotnym elementem farmakoterapii ASA jest zjawisko oporności – nieuzyskania adekwatnej odpowiedzi klinicznej lub farmakologicznej na typowe dawki leku. Od połowy lat 90. ubiegłego wieku znane jest zjawisko oporności – opisano [12] utratę pełnej odpowiedzi na leczenie aż u 1/3 pacjentów, przy czym po zwiększeniu dawki aż do 1,3 g/dobę oporność utrzymała się u 8% pacjentów. Podstawowym problemem pozostaje zdefiniowanie, czy faktycznie występuje rosnąca oporność, czy też osobniczo uwarunkowany brak reakcji na ASA *a priori*.

Gum i wsp. [13] w badaniu opublikowanym w 2006 roku postanowili zweryfikować konsekwencje rokownicze oporności na ASA. Wśród 326 pacjentów ze stabilną chorobą układu sercowo-naczyniowego przyjmujących dawkę ASA 325 mg/dobę aspirynooporność stwierdzono u 5,2% chorych. Ryzyko wystąpienia złożonego punktu końcowego było 3,12 razy wyższe w populacji z opornością w okresie trwającej 2 lata obserwacji. Zjawisko to nie jest więc obojętne klinicznie. W populacji pacjentów z chorobą wieńcową kwalifikowanych do rewaskularyzacji w klinice autorów niniejszej pracy częstość nieprawidłowej odpowiedzi na ASA wynosiła około 13% [14]. W ramach prowadzonego badania oceniano, czy zwiększenie dawki zapewni uzyskanie właściwej odpowiedzi płytek oraz podjęto próbę zidentyfikowania predyktorów oporności na ASA. W łódzkim badaniu główne czynniki ryzyka oporności stanowiły płeć męska, wysoka liczba płytek i leukocytoza. Wobec przełamania oporności u 62,5% pacjentów po podwojeniu dawki do 150 mg/dobę (częściej u mężczyzn i pacjentów z umiarkowaniem przekroczonymi wskaźnikami funkcji płytek) słusznym wydaje się personalizacja dawki w odniesieniu do specyficznych warunków u poszczególnych pacjentów, a dawka 75 mg/dobę

w całej polskiej populacji nie może być uznana za dostateczną. Autorzy niemieckiego badania BOCLA-Plan (*the BOchum CLOpidogrel and Aspirin Plan*) [15] udowodnili, że w grupie 504 pacjentów leczonych ASA 80,6% chorych odpowiedziało na dawkę 100 mg/dobę, natomiast pozostałe 19,4% pacjentów zareagowało na większe dawki – 18,35% odpowiedziało na dawkę 300 mg/dobę, a 1,05% – na dawkę 500 mg/dobę. Co istotne, definitywnej oporności nie stwierdzono wcale. Potwierdza to słuszność intensyfikowania dawki u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka miażdżycowego. W badaniu BOCLA czynnikami ryzyka były ostry zespół wieńcowy w wywiadzie, podwyższone stężenie troponin, cukrzyca, wysoka liczba płytek, podwyższone stężenie białka C-reaktywnego (CRP, *C-reactive protein*), stężenie hemoglobiny glikowanej (HbA_{1c}), wartości kreatyniny i hemoglobiny oraz udowodniona słaba odpowiedź na kłopidogrel.

Badanie BOCLA rzuca nowe światło na problem oporności; jego wyniki sugerują, że osobniczy brak reakcji na ASA nie jest jej częstym podłożem. Wydaje się, że podobnie jak w przypadku innych terapii profilaktycznych ważną przyczyną może być niewypełnianie wskazań lekarskich przez znaczną grupę pacjentów. Nawet w warunkach kontrolowanych badań klinicznych po kilku latach aż około 40% pacjentów nie brało leku zgodnie z zaleceniami.

Poprawa współpracy pacjentów w zakresie terapii prewencyjnych

Prewencja incydentów sercowo-naczyniowych może być prawdziwie skuteczna jedynie, gdy jest nieprzerwana. Różnice w postrzeganiu korzyści i strat płynących z leczenia mogą się różnić już na poziomie profesjonalnym – rejestry EUROASPIRE IV i V wskazują, że 7% pacjentów z chorobą wieńcową nie przyjmuje ASA, a z perspektywy pacjenta z całą pewnością konieczność leczenia bywa odmienna niż w ocenie lekarza. Problem nie dotyczy tylko ASA; ocenia się, że niedostateczna współpraca terapeutyczna odpowiada nawet za około 10% ostrych powikłań krążeniowych w Europie [16]. Dość często przerywanie terapii ASA może mieć także podłoże jatrogenne, zaś jedną z głównych przyczyn są objawy niepożądane ze strony układu pokarmowego – znacznie częściej o charakterze dolegliwości dyspeptycznych niż poważnych krwawień. W europejskich wytycznych dotyczących prewencji chorób układu sercowo-naczyniowego jednoznacznie zaleca się maksymalne uproszczenie sposobu leczenia z zastosowaniem środków aktywnego nadzoru, ocenianie poziomu współpracy pacjenta i identyfikowanie niepowodzeń; rekomenduje się również stosowanie tabletek zawierających więcej niż jeden składnik aktywny.

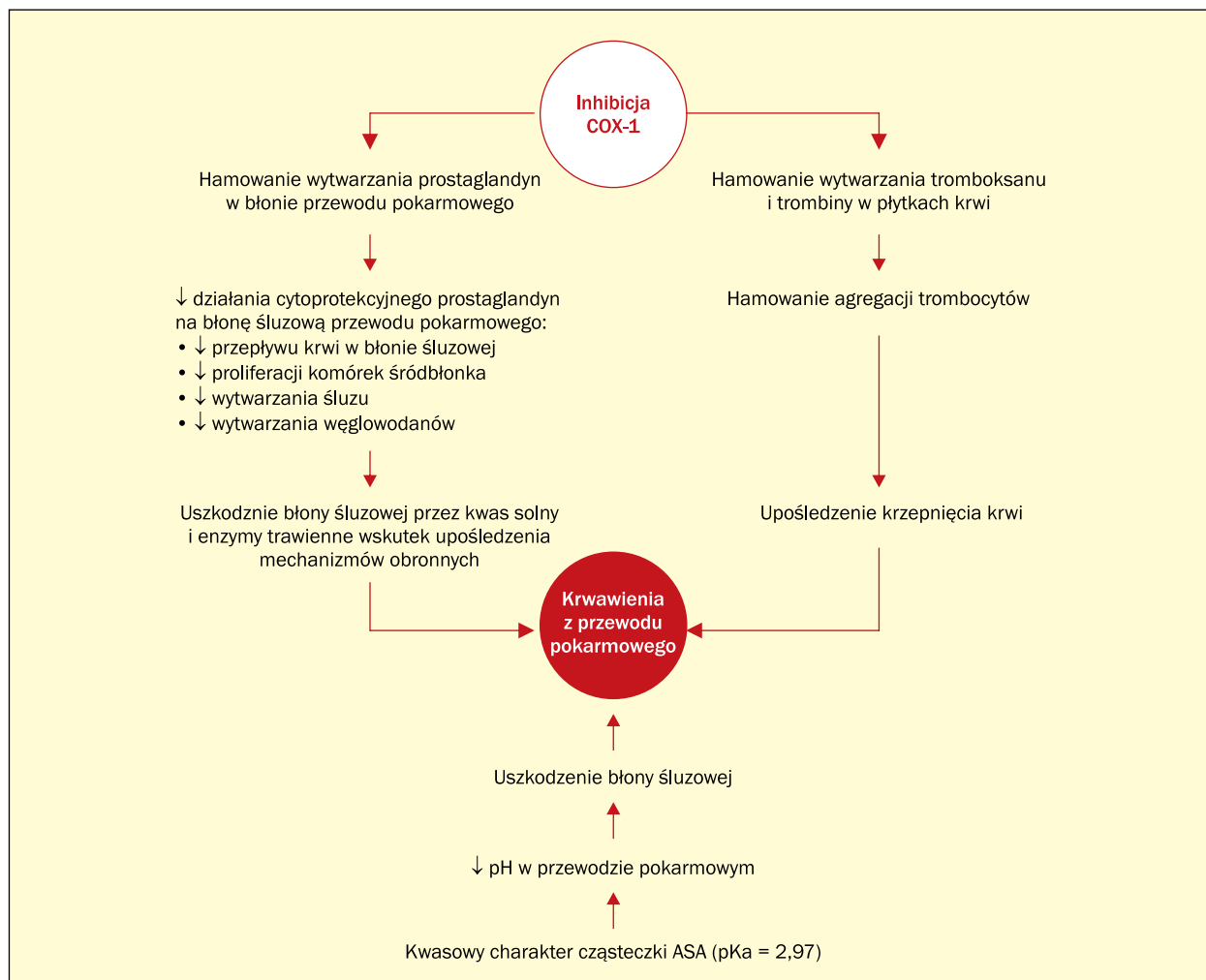
Czynnikami ryzyka istotnego problemu niedostatecznej wytrwałości w stosowaniu terapii prewencyjnych wydają się wskazania do leczenia niepowodujące subiektywnych

dolegliwości, a także nadmierna złożoność terapii powodująca działania niepożądane. W ankietaowym badaniu *on-line* opublikowanym w 2011 roku okazało się, że na 1007 respondentów, spośród których 67% przyjmowało dawkę 81 mg ASA, aż 88% odczuwało zgagę lub refluks, 15% pomijało dawki ze względu na kombinację z innymi lekami lub właśnie problemy żołądkowo-przełykowe, a aż 19% dokonywało przerw w terapii, także z powodu objawów dyspeptycznych [17] – przekładało się to na niedostateczną współpracę 28% respondentów.

Tolerancja przewlekłego leczenia ASA różni się osobniczo, jednak pewne działania niepożądane są dość częste. W badaniu CAPRIE (*Clopidogrel vs Aspirin in Patients at Risk of Ischemic Events*) ASA podawany w dawce 325 mg/dobę powodował występowanie krwawień z przewodu pokarmowego u 2,7% chorych, owrzodzenia żołądkowo-jelitowe u 1,2% oraz niestrawność, nudności lub wymioty aż u 17,6%. Owrzodzenia oraz krwawienia po ASA są głównie spowodowane przez zahamowanie protekcyjnego działania prostaglandyn na błonę śluzową żołądka, ale także zmniejszenie pH w świetle przewodu pokarmowego oraz, oczywiście, efekt przeciwpłytkowy (ryc. 1).

Jednym ze sposobów poprawy tolerancji ASA jest modyfikacja postaci tabletki – powszechnie stosuje się tabletki dojelitowe. Poprawiają one tolerancję terapii, nie są jednak rozwiązaniem idealnym, chroniąc przede wszystkim żołądek, ale już nie jelita. Tabletki dojelitowe w porównaniu z buforowanymi wiążą się z częstszą koniecznością stosowania inhibitorów pompy protonowej (PPI, *proton pump inhibitors*) lub antagonistów H₂ (14,4% vs. 25,4%). Tabletki buforowane charakteryzowały się także o 39% mniejszą liczbą owrzodzeń i 21-procentowym zmniejszeniem częstości występowania krwi w stolcu po 12 miesiącach terapii – ta postać galeniczna nie jest jednak powszechnie dostępna.

Z perspektywy występowania powikłań żołądkowo-jelitowych słuszne wydaje się także prewencyjne stosowanie PPI. W amerykańskich i polskich wytycznych zaleca się, aby u pacjentów ze wskazaniami do terapii przeciwpłytkowej ocenić ryzyko żołądkowo-jelitowe – jest ono podwyższone u osób zarówno z wywiadem powikłanej, jak i niepowikłanej choroby wrzodowej (w tej grupie pacjentów zaleca się eradykację *Helicobacter pylori* w przypadku potwierdzonego nosicielstwa), historią krwawienia do przewodu pokarmowego, podczas podwójnej terapii przeciwpłytkowej, a także leczonych doustnymi antykoagulantami (OAC, *oral anticoagulants*). W grupie podwyższonego ryzyka należy włączyć PPI. U pacjentów niespełniających powyższych kryteriów należy ocenić także występowanie następujących czynników ryzyka: wieku 60 lat i więcej, terapii kortykosteroidami, występowania dyspepsji lub objawów refluksu żołądkowo-jelitowego. U tych chorych włączenie PPI również wydaje się optymalnym rozwiązaniem. Oceniono, że łączenie ASA z PPI pozwala obniżyć ryzyko krwawienia z przewodu pokarmowego w ciągu życia z 7,2% do 3,4%,



Rycina 1. Hamowanie cyklooksygenazy 1 (COX-1, cyclooxygenase 1) przez kwas acetylosalicylowy (ASA, acetylsalicylic acid) a działania niepożądane ze strony układu pokarmowego

zwiększyć odsetek przestrzegających zalecenia z 71% do 74%, zmniejszyć częstość występowania ponownego zawału serca o 26/100 tys. chorych, wydłużyć życie średnio o 38 dni, a także obniżyć łączne koszty leczenia pacjentów o 19 tys. USD na rok. Niestety PPI nie wykazuje działania addytywnego do działania ASA, a jego działanie ochronne ogranicza się wyłącznie do żołądka. Ponadto współpraca terapeutyczna odnośnie do PPI również nie jest idealna. Otoczki tabletek dojelitowych mogą jednak wpływać na skuteczność leku. Ważna obserwacja dotyczy identyfikacji pacjentów pseudoopornych z powodu rodzaju dotychczas stosowanej tabletki dojelitowej. Wśród chorych na cukrzycę typu 2 stosujących ASA w dawce 325 mg/dobę odsetek osób, u których aktywność tromboksanu pozostała na niebezpiecznie wysokim poziomie, był najwyższy w grupie przyjmującej powlekane tabletki dojelitowe (52,8%) w porównaniu z grupą przyjmującą tabletki lipidowe (8,1%) czy zwykłe (15,8%) [18]. Inne badania dostarczają dowodów

wpływu osłonki dojelitowej na biodostępność ASA i jej istotną, negatywną rolę w ograniczeniu prewencyjnego działania leku [19].

W ostatnim czasie pojawiły się także połączenia ASA z glicyną. (tabletki buforowane na polskim rynku zawierająca 100 mg ASA z 40 mg glicyny). Połączenie ASA z glicyną wynika z faktu, że ma ona kluczowe znaczenie w tworzeniu wyściółki przewodu pokarmowego, gdyż bierze znaczący udział w syntezie kolagenu i żelatyny. Ponadto wykazuje właściwości przeciwzapalne, cytoprotekcyjne oraz immunomodulujące. Zmniejsza niedokrwienie tkanek spowodowane szokiem krwotocznym, pobudza syntezę białek w komórkach przewodu pokarmowego oraz chroni je przed stresem oksydacyjnym. W badaniach na zwierzętach stwierdzono również jej działanie naczyniorozszerzające oraz wpływ na sekrecję kwasu żołądkowego, a także na grubość ścian i błony śluzowej przewodu pokarmowego. Chroni przed powstawaniem wrzodów stresowych.

Okazuje się także, że aminokwas ten zwiększa rozpuszczalność ASA oraz ułatwia jej wchłanianie, zapobiega drażniącemu działaniu na błonę śluzową oraz wspomaga regenerację przewodu pokarmowego. W 2014 roku Murtaza i wsp. [20] przeprowadzili badania nad zwiększeniem rozpuszczalności i stopnia wchłaniania ASA w towarzystwie różnych aminokwasów — wyniki były obiecujące, gdyż istotnie wyższą rozpuszczalność odnotowano w przypadku większości badanych aminokwasów. Autorzy zasugerowali, że podawanie ASA z wolnymi aminokwasami lub posiłkami białkowymi może istotnie wpływać na wchłanianie leku. Müller i wsp. [21] porównali wpływ 500 mg ASA oraz tej samej dawki ASA z 250 mg glicyny na błonę śluzową żołądka i dwunastnicy u 20 zdrowych ochotników w trakcie 4 tygodni terapii. W grupie przyjmującej wyłącznie ASA 9 na 10 pacjentów zgłaszało dokuczliwe objawy dyspeptyczne, natomiast w grupie poddanej terapii skojarzonej z glicyną — żaden. Istnieją również dowody kliniczne na poprawę tolerancji ASA podawanej z glicyną — Kusche i wsp. [22] porównali sekwencyjnie obserwacje chorych poddanych długoterminowej terapii ASA w dawce 50–100 mg/dobę z następczym włączeniem terapii połączeniem ASA i glicyny po trwającym przynajmniej miesiąc okresie monoterapii. Oceniano tolerancję na podstawie wywiadu oraz porównywano go z wcześniejszymi spostrzeżeniami badanych. Okazało się, że odsetek pacjentów bez objawów żołądkowo-jelitowych wzrósł z 28,2% do 60,6%. Odsetek pacjentów z nawrotami dolegliwości żołądkowych w trakcie terapii zmalał z 8,5% do 0,5%. Na tej podstawie wysnuto wniosek, że dołączenie glicyny do standardowej terapii nie tylko zwiększa biodostępność ASA, pozwalając odnieść pełną korzyść z podanej dawki, ale jednocześnie znacząco po-

prawia tolerancję ASA poprzez zredukowanie jej działań niepożądanych w zakresie całego przewodu pokarmowego. Postępowanie takie umożliwia także potencjalne ograniczenie lub odejście od terapii PPI, dzięki czemu można uniknąć ich różnorodnych działań niepożądanych.

Wnioski

Kwas acetylosalicylowy nie traci na znaczeniu jako podstawowa terapia w prewencji wtórnej powikłań sercowo-naczyniowych i udarów mózgu. Według obecnych poglądów (Europa) nie jest zalecany w prewencji pierwotnej ze względu na zwiększanie ryzyka powikłań krwotocznych. Na skuteczność kliniczną leku wpływa jego profil tolerancji z dominującymi uciążliwymi objawami podrażnienia śluzówki przewodu pokarmowego. U części pacjentów konieczne może być podawanie PPI. Poza szeroko stosowanymi, lecz nie w pełni neutralnymi pod względem biodostępności leku formami dojelitowymi, nową propozycję rozwiązania problemu nietolerancji stanowi tabletki zawierająca połączenie ASA w dawce 100 mg i 40 mg glicyny — stanowi ona interesującą alternatywę poprawiającą profil tolerancji leku ze strony przewodu pokarmowego bez zwiększania kosztów i liczby przyjmowanych tabletek, co może się przekładać na lepszą współpracę terapeutyczną, a zatem lepsze długoterminowe efekty prewencji poważnych incydentów sercowo-naczyniowych.

Konflikt interesów

Publikacja przygotowana przy wsparciu nieograniczonego grantu edukacyjnego firmy Aflofarm.

Abstract

In this paper we present the full summary of present guidelines on antiplatelet properties and indications for prophylactic usage of acetylsalicylic acid (ASA). We conclude the results of latest research mainly on primary prevention, optimal dosage in the context of ASA resistance and possibilities of long-term cooperation with patients requiring ASA administration. We also discuss prevention methods of frequently occurring gastrointestinal symptoms of drug intolerance.

Key words: ASA, atherosclerosis, pharmacotherapy, ischaemic heart disease, safety profile

Piśmiennictwo

1. WHO model list of essential medicines. 20th list, amended August 2017. <http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/en/>.
2. Lotrionte M, Biasucci LM, Peruzzi M, et al. Which aspirin dose and preparation is best for the long-term prevention of cardiovascular disease and cancer? Evidence from a systematic review and network meta-analysis. *Prog Cardiovasc Dis*. 2016; 58(5): 495–504, doi: [10.1016/j.pcad.2016.02.001](https://doi.org/10.1016/j.pcad.2016.02.001), indexed in Pubmed: [26851562](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26851562/).
3. Rothwell PM, Cook NR, Gaziano JM, et al. Effects of aspirin on risks of vascular events and cancer according to bodyweight and dose: analysis of individual patient data from randomised trials. *Lancet*. 2018; 392(10145): 387–399, doi: [10.1016/S0140-6736\(18\)31133-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31133-4), indexed in Pubmed: [30017552](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30017552/).
4. Piepoli M, Hoes A, Agewall S, et al. 2016 European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*. 2016; 37(29): 2315–2381, doi: [10.1093/eurheartj/ehw106](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw106).

5. Baigent C, Blackwell L, Collins R, et al. Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet*. 2009; 373(9678): 1849–1860, doi: [10.1016/S0140-6736\(09\)60503-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60503-1), indexed in Pubmed: [19482214](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19482214/).
6. Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, et al. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: the Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2018; 39: 213–260.
7. Mahmoud AN, Gad MM, Elgendy AY, et al. Efficacy and safety of aspirin for primary prevention of cardiovascular events: a meta-analysis and trial sequential analysis of randomized controlled trials. *Eur Heart J*. 2019; 40(7): 607–617, doi: [10.1093/eurheartj/ehy813](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy813), indexed in Pubmed: [30561620](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30561620/).
8. Bibbins-Domingo K. U.S. Preventive Services Task Force. Aspirin use for the primary prevention of cardiovascular disease and colorectal cancer: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *Ann Intern Med*. 2016; 164(12): 836–845, doi: [10.7326/M16-0577](https://doi.org/10.7326/M16-0577), indexed in Pubmed: [27064677](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27064677/).
9. Bowman L, Mafham M, Wallendszus K, et al. ASCEND Study Collaborative Group. Effects of aspirin for primary prevention in persons with diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2018; 379(16): 1529–1539, doi: [10.1056/NEJMoa1804988](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1804988), indexed in Pubmed: [30146931](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30146931/).
10. Gaziano JM, Brotons C, Coppolecchia R, et al. ARRIVE Executive Committee. Use of aspirin to reduce risk of initial vascular events in patients at moderate risk of cardiovascular disease (ARRIVE): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2018; 392(10152): 1036–1046, doi: [10.1016/S0140-6736\(18\)31924-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31924-X), indexed in Pubmed: [30158069](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30158069/).
11. McNeil JJ, Woods RL, Nelson MR, et al. ASPREE Investigator Group, ASPREE Investigator Group. Effect of aspirin on all-cause mortality in the healthy elderly. *N Engl J Med*. 2018; 379(16): 1519–1528, doi: [10.1056/NEJMoa1803955](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1803955), indexed in Pubmed: [30221595](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30221595/).
12. Helgason CM, Bolin KM, Hoff JA, et al. Development of aspirin resistance in persons with previous ischemic stroke. *Stroke*. 1994; 25(12): 2331–2336, indexed in Pubmed: [7974569](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7974569/).
13. Gum PA, Kottke-Marchant K, Welsh PA, et al. A prospective, blinded determination of the natural history of aspirin resistance among stable patients with cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol*. 2003; 41(6): 961–965, indexed in Pubmed: [12651041](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12651041/).
14. Dominiak M, Wcisło T, Krzemińska-Pakuła M, et al. Predictors of successful acetylsalicylic acid resistance suppression after percutaneous coronary revascularisation. *Kardiol Pol*. 2013; 71(12): 1229–1236, doi: [10.5603/KP.2013.0323](https://doi.org/10.5603/KP.2013.0323), indexed in Pubmed: [24399582](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24399582/).
15. Neubauer H, Kaiser AFC, Endres HG, et al. Tailored antiplatelet therapy can overcome clopidogrel and aspirin resistance — the BOchum CLOpidogrel and Aspirin Plan (BOCLA-Plan) to improve antiplatelet therapy. *BMC Med*. 2011; 9: 3, doi: [10.1186/1741-7015-9-3](https://doi.org/10.1186/1741-7015-9-3), indexed in Pubmed: [21226927](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21226927/).
16. Chowdhury R, Khan H, Heydon E, et al. Adherence to cardiovascular therapy: a meta-analysis of prevalence and clinical consequences. *Eur Heart J*. 2013; 34(38): 2940–2948, doi: [10.1093/eurheartj/ehz295](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz295), indexed in Pubmed: [23907142](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23907142/).
17. Moberg C, Naesdal J, Svedberg LE, et al. Impact of gastrointestinal problems on adherence to low-dose acetylsalicylic Acid: a quantitative study in patients with cardiovascular risk. *Patient*. 2011; 4(2): 103–113, doi: [10.2165/11589200-000000000-00000](https://doi.org/10.2165/11589200-000000000-00000), indexed in Pubmed: [21766899](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21766899/).
18. Bhatt DL, Grosser T, Dong JF, et al. Enteric coating and aspirin non-responsiveness in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Am Coll Cardiol*. 2017; 69(6): 603–612, doi: [10.1016/j.jacc.2016.11.050](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.11.050), indexed in Pubmed: [28089180](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28089180/).
19. Grosser T, Fries S, Lawson JA, et al. Drug resistance and pseudo-resistance: an unintended consequence of enteric coating aspirin. *Circulation*. 2013; 127(3): 377–385, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.112.117283](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.112.117283), indexed in Pubmed: [23212718](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23212718/).
20. Murtaza G, Karim S, Najam-ul-Haq M, et al. Interaction analysis of aspirin with selective amino acids. *Acta Pol Pharm*. 2014; 71(1): 139–143, indexed in Pubmed: [24779202](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24779202/).
21. Müller P, Dammann HG, Bergdolt H, et al. [The effect of glycine on the gastroduodenal tolerability of acetylsalicylic acid. An endoscopic, controlled double-blind study in healthy subjects]. *Arzneimittelforschung*. 1991; 41(8): 812–814, indexed in Pubmed: [1781803](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1781803/).
22. Kusche W, Paxinos R, Haselmann J, et al. Acetylsalicylic acid tablets with glycine improve long-term tolerability in antiplatelet drug therapy: results of a noninterventional trial. *Adv Ther*. 2003; 20(5): 237–245, indexed in Pubmed: [14964343](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14964343/).