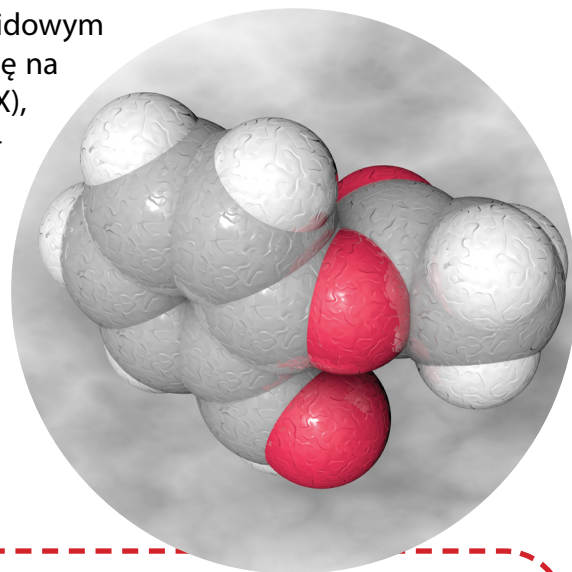


KWAS ACETYLOSALICYLOWY W KARDIOLOGII

dr n. med. Agata Galas

Oddział Kardiologii Interwencyjnej, Wojskowy Instytut Medyczny w Warszawie

Kwas acetylosalicylowy (*acetylsalicylic acid, ASA*) jest niesteroidowym lekiem przeciwzapalnym, którego mechanizm działania opiera się na hamowaniu aktywności cyklooksigenazy (*cyclooxygenase, COX*), biorącej udział w przemianach kwasu arachidonowego oraz prostanoidów (prostaglandyn, prostacykliny i tromboksanu). Odkrycia ASA dokonano w XIX wieku, kiedy to uznano go za bezpieczniejszy lek przeciwbólowy i przeciwgorączkowy w porównaniu z wcześniej stosowanymi, ale nikt wówczas nie spodziewał się, jak ważne miejsce zajmie w przyszłości w kardiologii^{1,2}. Jego działanie na układ krzepnięcia zaobserwowano dopiero w połowie XX wieku, kiedy to zauważono, że u pacjentów przyjmujących ASA częściej występują krwawienia, ale dopiero w 1988 roku uznano go za lek skuteczny we wtórnej prewencji zawału serca^{3,4}.



MECHANIZM DZIAŁANIA ASA

Mechanizm działania ASA wynika z acetylacji grupy hydroksylowej seryny znajdującej się w miejscu aktywnym cyklooksigenazy, która prowadzi do nieodwracalnej inaktywacji enzymu poprzez uniemożliwienie jej połączenia z kwasem arachidonowym. Ważny jest tutaj fakt, że cyklooksigenaza występuje w dwóch formach – COX-1, która jest obecna głównie w płytkach krwi i odpowiada za produkcję tromboksanu, oraz COX-2, która jest związana z produkcją prostaglandyn. Ograniczenie powstawania prostanoidów ma wpływ na zmniejszenie stanu zapalnego, natomiast tromboksan – hamuje agregację płytek krwi. Co istotne, ASA hamuje COX-1 niemal 200-krotnie silniej niż COX-2, dzięki czemu efekt przeciwplatekowy można osiągnąć stosując mniejszą dawkę leku niż tę, która jest niezbędna do uzyskania efektu przeciwzapalnego.

Działanie przeciwplatekowe ASA można obserwować już przy stosowaniu dawki 50 mg, ale większe dawki powodują bardziej przewidywalny i szybszy efekt, co uzasadnia ich stosowanie przed angioplastyką czy w czasie zawału serca. W związku z nieodwracalnym hamowaniem działania COX, przywrócenie możliwości agregacyjnych płytek krwi jest możliwe dopiero po odnowieniu populacji trombocytów (czyli po około 10 dniach).

W Polsce standardowo stosowana dawka ASA to 75 mg, jednak WHO wymienia na liście leków niezbędnych⁵ dawkę 100 mg – taka też jest stosowana w większości krajów europejskich. Wątpliwości dotyczące zalecanych dawek wynikają z chęci wyboru jednocześnie bezpiecznej i skutecznej terapii przeciwplatekowej. Na podstawie metaanalizy stwierdzono, że dawka większa niż 100 mg na dobę była związana z lepszą ochroną sercowo-naczyniową, natomiast dawka mniejsza była lepiej tolerowana i powodowała mniej krwawień śród-

czaszkowych⁶. Zatem wydaje się, że najkorzystniejszą dawką jest właśnie 100 mg⁵, chociaż należy pamiętać, że w pracy Rothwella i wsp.⁷ stwierdzono, że zdolność dawki ASA w zakresie 75–100 mg do redukcji zdarzeń sercowo-naczyniowych zmniejsza się wraz ze wzrostem masy ciała, z korzyścią obserwowaną u osób o masie 50–69 kg, ale nie u osób ważących powyżej 70 kg.

Istnieją też dane wskazujące na wpływ ASA na zmniejszenie długoterminowego ryzyka raka jelita grubego⁸.

W kardiologii wskazania do stosowania ASA są ściśle określone, ale w związku ze zwiększonym ryzykiem krwawienia (między innymi wynikającym z procesu starzenia się populacji oraz agresywnego złożonego leczenia przeciwplatekowego i przeciwkrzepliwego) oraz dostępnością silniejszych leków przeciwplatekowych, znaczenie ASA wydaje się maleć. Jego podstawowe zastosowanie stanowi prewencja wtórna chorób układu sercowo-naczyniowego⁹.

KWAS ACETYLOSALICYLOWY W ŚWIELE WYTĄCZNYCH

KWAS ACETYLOSALICYLOWY W PREWENCJI WTÓRNEJ



U pacjentów z rozpoznaną chorobą na podłożu miażdżycy stosowanie ASA powoduje istotną redukcję poważnych zdarzeń naczyniowych, w tym udaru mózgu oraz incydentów wieńcowych, a także 10-procentową redukcją śmiertelności^{9,10}, w związku z czym wytyczne Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego dotyczące prewencji chorób układu sercowo-naczyniowego zalecają stosowanie ASA w dawce 75–100 mg dziennie w prewencji wtórnej⁹. Co prawda u pacjentów po przebytych zawale serca, udarze mózgu lub z miażdżycą tętnic kończyn dolnych kłopidogrel okazał się nieco lepszy w porównaniu z ASA w kontekście zdarzeń niedokrwiennych, przy podobnym profilu bezpieczeństwa, szczególnie w grupie chorych z miażdżycą tętnic kończyn dolnych, ale to nadal ASA jest lekiem z wyboru (klasa zaleceń IA), a kłopidogrel zaleca się jako alternatywę dla ASA jedynie u pacjentów z nietolerancją (klasa zaleceń IB)^{9,11}. U pacjentów z przewlekłym zespołem wieńcowym – **po przebytych zawale serca lub rewaskularyzacji – zaleca się stosowanie ASA w dawce 75–100 mg na dobę**^{10,12}.

W udarze niedokrwiennym mózgu niezwiązanym z migotaniem przedsionków ASA jest najlepiej przebadanym lekiem przeciwplatekcyjnym. **ASA w dawce 75–150 mg na dobę redukuje ryzyko nawrotu udaru niedokrwiennego mózgu oraz poważnych epizodów naczyniowych**^{10,13}. Kłopidogrel w tej sytuacji wykazuje niewielką wyższość w stosunku do ASA¹⁴. I chociaż mogłoby się wydawać, że inne niewybiórcze niesteroidowe leki przeciwzapalne, takie jak ibuprofen, odwracalnie blokujące COX-1, mogą rywalizować z ASA jeśli chodzi o działanie przeciwplatekowe, to z uwagi na ich niekorzystny wpływ na ryzyko sercowo-naczyniowe nie można ich zalecać jako alternatywy u osób nietolerujących ASA^{12,15}.



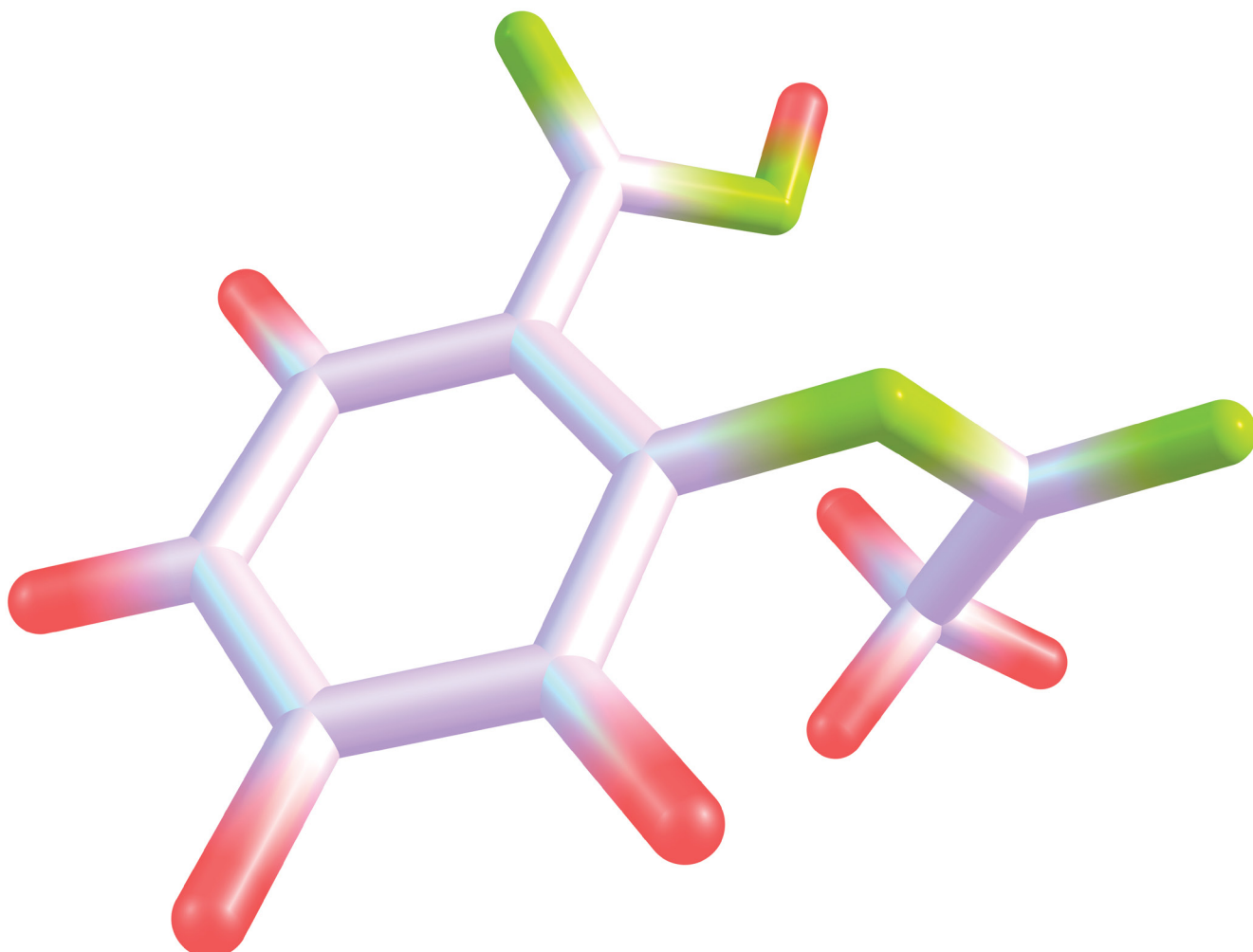
O ile w kardiologii standardem jest podwójna (a czasem potrójna) terapia przeciwplatekowa/przeciwkrzepliwa, to w neurologii takie leczenie jest rzadko stosowane, szczególnie obecnie, w czasach interwencyjnego leczenia udaru mózgu¹⁶. Dowiedziano jednak, że u chorych z udarem niedokrwiennym mózgu oraz zwężeniem tętnicy szyjnej (odpowiedzialnej za wystąpienie udaru mózgu) stosowanie ASA w połączeniu z tikagrelorem (w porównaniu z monoterapią ASA) przyczyniało się do redukcji ryzyka udaru mózgu lub zgonu w ciągu miesiąca, bez wzrostu częstości występowania poważnego krwawienia¹⁷, podobnie dołączenie ASA do kłopidogrelu wiązało się z nieistotną statystycznie redukcją częstości występowania poważnych zdarzeń naczyniowych, ale też ze zwiększonym długoterminowym ryzykiem krwawienia^{18,19}.



Standardem leczenia u pacjentów po ostrym zespole wieńcowym jest stosowanie podwójnej terapii przeciwplatekowej optymalnie przez 12 miesięcy, chociaż czas ten indywidualizuje się na podstawie ryzyka powikłań krwotocznych oraz niedokrwiennych. Wytyczne ESC dotyczące leczenia ostrych zespołów wieńcowych bez uniesienia odcinka ST wskazują, że należy rozważyć (klasa zaleceń IIa) skrócenie okresu podwójnej terapii przeciwplatekowej do 1–3 miesięcy u chorych z bardzo dużym i dużym ryzykiem krwawienia, natomiast u chorych z istotnym ryzykiem zdarzeń niedokrwiennych można rozważyć (klasa zleceń IIa/IIb) przedłużenie takiej terapii powyżej roku. Co więcej, można/należy w tym przypadku rozważyć (w zależności od ryzyka zdarzeń niedokrwiennych) dołączenie do ASA rywaroksabanu w małej dawce ($2 \times 2,5$ mg), zamiast drugiego leku przeciwplatekowego¹¹.

Bardziej złożona sytuacja występuje u chorych z ostrym zespołem wieńcowym i współistniejącym migotaniem przedsionków. Wytyczne dotyczące leczenia ostrych zespołów wieńcowych bez uniesienia odcinka ST zalecają stosowanie potrójnej terapii, składającej się z ASA, kłopidogrelu i leku przeciwkrzepliwego (preferowany lek z grupy nowych doustnych leków przeciwkrzepliwych (*novel*

oral anticoagulants, NOAC) względem antagonistów witaminy K (*vitamin K antagonists*, VKA)) przez 7 dni lub – w przypadku dużego ryzyka zdarzeń niedokrwiennych – przez miesiąc. Po tym czasie należy stosować leczenie przeciwkrzepliwie w połączeniu z jednym lekiem przeciwplatekowym – najlepiej inhibitorem receptora P2Y₁₂. Decyzję o długości trwania takiej terapii należy podjąć na podstawie oceny ryzyka zdarzeń niedokrwiennych i krwotocznych. Może ona wynosić od 6 do 12 miesięcy. Po roku od wystąpienia ostrego zespołu wieńcowego należy stosować jedynie leczenie przeciwkrzepliwie^{11,12}. Należy pamiętać, że ASA nie jest lekiem przeciwkrzepliwym i nie powinien być stosowany w profilaktyce powikłań zakrzepowo-zatorowych migotania przedsionków (klasa zaleceń IIIA)^{20,21}. Należy też pamiętać, że często stosowanie ASA u pacjentów po wszczepieniu okludera do uszka lewego przedsionka nie zostało porównane w badaniu randomizowanym ze stosowaniem NOAC²². Warty podkreślenia jest fakt, że według wytycznych dotyczących rozpoznawania i leczenia zatorowości płucnej, ASA może być rozważony u chorych odmawiających przyjmowania doustnych antykoagulantów w ramach przedłużonej prewencji żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej lub nietolerujących żadnej ich postaci^{23,24}.



KWAS ACETYLOSALICYLOWY W PROFILAKTYCE PIERWOTNEJ

O ile korzyść ze stosowania ASA w profilaktyce wtórnej jest znana, to w odniesieniu do stosowania tego leku w prewencji pierwotnej istnieją poważne wątpliwości. Wytyczne profilaktyki chorób sercowo-naczyniowych nie zalecają leczenia przeciwplatekowego u osób z niskim lub umiarkowanym ryzykiem z powodu zwiększonego ryzyka krwawień (klasa zaleceń IIIA)^{9,25,26}. Wpływ na takie rekomendacje z pewnością miał przegląd systematyczny, obejmujący 11 badań z udziałem 157 248 osób. W średnim okresie obserwacji wynoszącym 6,6 roku stosowanie ASA nie wiązało się z mniejszą częstością umieralności z jakiegokolwiek przyczyny, natomiast wiązało się ze zwiększoną częstością występowania poważnych krwawień i krwotoków śródczaszkowych²⁶. Grupą, u której można rozważyć stosowanie ASA w profilaktyce pierwotnej, są chorzy z cukrzycą lub bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym^{9,25,27}.

PODSUMOWANIE

Kwas acetylosalicylowy odgrywa kluczową rolę w profilaktyce wtórnej powikłań sercowo-naczyniowych i naczyniowo-mózgowych, nie jest natomiast rekomendowany u osób bez potwierdzonej choroby na podłożu miażdżycy. Co więcej, jego stosowanie można jedynie rozważyć (klasa zaleceń IIb, poziom wiarygodności C) u chorych bez zawału serca lub rewaskularyzacji w wywiadzie, ale z jednoznacznymi danymi wskazującymi na chorobę wieńcową w badaniach obrazowych¹².

Mimo że niedawno, bo w 2017 roku, ASA obchodził swoje 120. „urodziny”, nic nie wskazuje na ograniczenie jego zastosowania w kardiologii, chociaż wciąż poszukiwane są optymalne schematy terapii u chorych wymagających leczenia zarówno przeciwplatekowego, jak i przeciwkrzepliwego.



Piśmiennictwo

1. Lichterman BL: Aspirin: The Story of a Wonder Drug. *BMJ* 2004;329(7479):1408.
2. Walker J, Hutchison P, Ge J, Zhao D, Wang Y, Rothwell PM et al.: Aspirin: 120 years of innovation. A report from the 2017 Scientific Conference of the International Aspirin Foundation, 14 September 2017, Charité, Berlin. *Ecanermedscience*. 2018 Feb 20;12:813. doi: 10.3332/ecancer.2018.813.
3. Miner J, Hoffhines A: The discovery of aspirin's antithrombotic effects. *Tex Heart Inst J* 2007;34(2):179–186.
4. Goli RR, Contractor MM, Nathan A, Tuteja S, Kobayashi T, Giri J: Antiplatelet Therapy for Secondary Prevention of Vascular Disease Complications. *Curr Atheroscler Rep* 2017;19(12):56. doi: 10.1007/s11883-017-0698-2.
5. WHO model list of essential medicines 22nd list, 2021.
6. Lotrionte M, Biasucci LM, Peruzzi M, Frati G, Giordano A, Biondi-Zoccai G. 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. Epub 2016 Feb 4.
7. Rothwell PM, Cook NR, Gaziano JM, Price JF, Belch JFF, Roncaglioni MC et al.: Effects of aspirin on risks of vascular events and cancer according to body-weight and dose: analysis of individual patient data from randomised trials. *Lancet* 2018;392(10145):387–399. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31133-4. Epub 2018 Jul 17.
8. Mohammed A, Janakiram NB, Madka V, Zhang Y, Singh A, Biddick L et al.: Intermittent Dosing Regimens of Aspirin and Naproxen Inhibit Azoxymethane-Induced Colon Adenoma Progression to Adenocarcinoma and Invasive Carcinoma. *Cancer Prev Res (Phila)*. 2019;12(11):751–762. doi: 10.1158/1940-6207.CAPR-19-0312. Epub 2019 Sep 17.
9. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Bäck M et al.; ESC National Cardiac Societies; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J* 2021;42(34):3227–3337. doi: 10.1093/eurheartj/ehab484.
10. Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration; Baigent C, Blackwell L, Collins R, Emberson J, Godwin J, Peto R et al.: Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2009;373(9678):1849–60. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60503-1.
11. Collet JP, Thiele H, Barbato E, Barthélémy O, Bauersachs J, Bhatt DL et al.; ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2021;42(14):1289–1367. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa575. Erratum in: *Eur Heart J* 2021;42(19):1908. Erratum in: *Eur Heart J* 2021;42(19):1925. Erratum in: *Eur Heart J* 2021 May 13.
12. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, Capodanno D, Barbato E, Funck-Brentano C et al. ESC Scientific Document Group: 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J* 2020;41(3):407–477. doi: 10.1093/eurheartj/ehz425. Erratum in: *Eur Heart J* 2020;41(44):4242.
13. 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(7329):71–86. doi: 10.1136/bmj.324.7329.71. Erratum in: *BMJ* 2002;324(7330):141.
14. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. *Lancet* 1996;348(9038):1329–1339. doi: 10.1016/S0140-6736(96)09457-3.
15. Coxib and traditional NSAID Trialists' (CNT) Collaboration; Bhalra N, Emberson J, Merhi A, Abramson S, Arber N, Baron JA et al.: Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2013;382(9894):769–779. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60900-9. Epub 2013 May 30.
16. Berkhemer OA, Fransen PS, Beumer D, van den Berg LA, Lingsma HF, Yoo AJ et al.; MR CLEAN Investigators. A randomized trial of intraarterial treatment for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2015;372(1):11–20. doi: 10.1056/NEJMoa1411587. Epub 2014 Dec 17. Erratum in: *N Engl J Med*. 2015;372(4):394.
17. Amarenco P, Denison H, Evans SR, Himmelmann A, James S, Knutsson M et al.; THALES Steering Committee and Investigators. Ticagrelor Added to Aspirin in Acute Nonsevere Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack of Atherosclerotic Origin. *Stroke* 2020;51(12):3504–3513. doi: 10.1161/STROKEAHA.120.032239. Epub 2020 Nov 16.
18. SPS3 Investigators; Benavente OR, Hart RG, McClure LA, Szychowski JM, Coffey CS, Pearce LA: Effects of clopidogrel added to aspirin in patients with recent lacunar stroke. *N Engl J Med* 2012;367(9):817–825. doi: 10.1056/NEJMoa1204133.
19. Bhatt DL, Fox KA, Hacke W, Berger PB, Black HR, Boden WE et al.; CHARISMA Investigators. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med* 2006;354(16):1706–1717. doi: 10.1056/NEJMoa060989. Epub 2006 Mar 12.
20. Sjalander S, Sjalander A, Svensson PJ, Friberg L: Atrial fibrillation patients do not benefit from acetylsalicylic acid. *Europace* 2014;16(5):631–638. doi: 10.1093/europace/eut333. Epub 2013 Oct 24.
21. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C et al.; ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J* 2021;42(5):373–498. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa612. Erratum in: *Eur Heart J* 2021;42(5):507. Erratum in: *Eur Heart J* 2021;42(5):546–547. Erratum in: *Eur Heart J* 2021;42(40):4194.
22. Tilz RR, Potpara T, Chen J, Dobreanu D, Larsen TB, Haugaa KH, Dagres N: Left atrial appendage occluder implantation in Europe: indications and anticoagulation post-implantation. Results of the European Heart Rhythm Association Survey. *Europace* 2017;19(10):1737–1742. doi: 10.1093/europace/eux254.
23. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, Bueno H, Geersing GJ, Harjola VP et al.; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J* 2020;41(4):543–603. doi: 10.1093/eurheartj/ehz405.
24. Brighton TA, Eikelboom JW, Mann K, Mister R, Gallus A, Ockelford P et al.; ASPIRE Investigators. Low-dose aspirin for preventing recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2012;367(21):1979–1987. doi: 10.1056/NEJMoa1210384. Epub 2012 Nov 4.
25. ASCEND Study Collaborative Group; Bowman L, Mafham M, Wallendszus K, Stevens W, Buck G, Barton J et al.: Effects of Aspirin for Primary Prevention in Persons with Diabetes Mellitus. *N Engl J Med* 2018;379(16):1529–1539. doi: 10.1056/NEJMoa1804988. Epub 2018 Aug 26.
26. Mahmoud AN, Gad MM, Elgendy AY, Elgendy IY, Bavry AA: 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.
27. Seidu S, Kunutsor SK, Sesso HD, Gaziano JM, Buring JE, Roncaglioni MC, Khunti K: Aspirin has potential benefits for primary prevention of cardiovascular outcomes in diabetes: updated literature-based and individual participant data meta-analyses of randomized controlled trials. *Cardiovasc Diabetol* 2019;18(1):70. doi: 10.1186/s12933-019-0875-4.