

Kwas acetylosalicylowy – nieustanny faworyt prewencji pierwotnej i wtórnej ostrych zespołów wieńcowych?

Acetylsalicylic acid – is it still a mainstay of primary and secondary prevention of acute coronary syndromes?

Ewa Lewandowska, Marcin Grabowski

I Klinika Kardiologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny

Streszczenie

Kwas acetylosalicylowy (ASA) to lek przeciwplateletowy należący do niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ), który dzięki swojemu działaniu przeciwagregacyjnemu istotnie zmniejsza ryzyko sercowo-naczyniowe pacjentów. Dzięki swojej skuteczności, szerokiej dostępności jak i korzystnemu profilowi działań niepożądanych odgrywa kluczową rolę w leczeniu różnych chorób kardiologicznych. Wśród licznych zastosowań klinicznych, ASA pozostaje podstawą wstępnej terapii ostrych zespołów wieńcowych (OZW). Dodatkowo ASA powinien być przyjmowany w ramach długotrwałej terapii przez pacjentów stosujących podwójną terapię przeciwplateletową (DAPT) po przezskórnych interwencjach wieńcowych (PCI), po zabiegu pomostowania aortalno-wieńcowego (CABG), jak również przez pacjentów cierpiących na przewlekły zespół wieńcowy (CCS) w celu prewencji pierwotnej oraz wtórnej OZW. Ponadto istnieją doniesienia o możliwym korzystnym wpływie ASA w chemoprewencji chorób nowotworowych układu pokarmowego. W poniższym artykule podsumowane zostały kluczowe zastosowania ASA w kardiologii, jak i możliwa perspektywa jego szerszej roli w medycynie. *Geriatrics 2024;18:259-264. doi: 10.53139/G.20241830*

Słowa kluczowe: kardiologia, kwas acetylosalicylowy, ostry zespół wieńcowy

Abstract

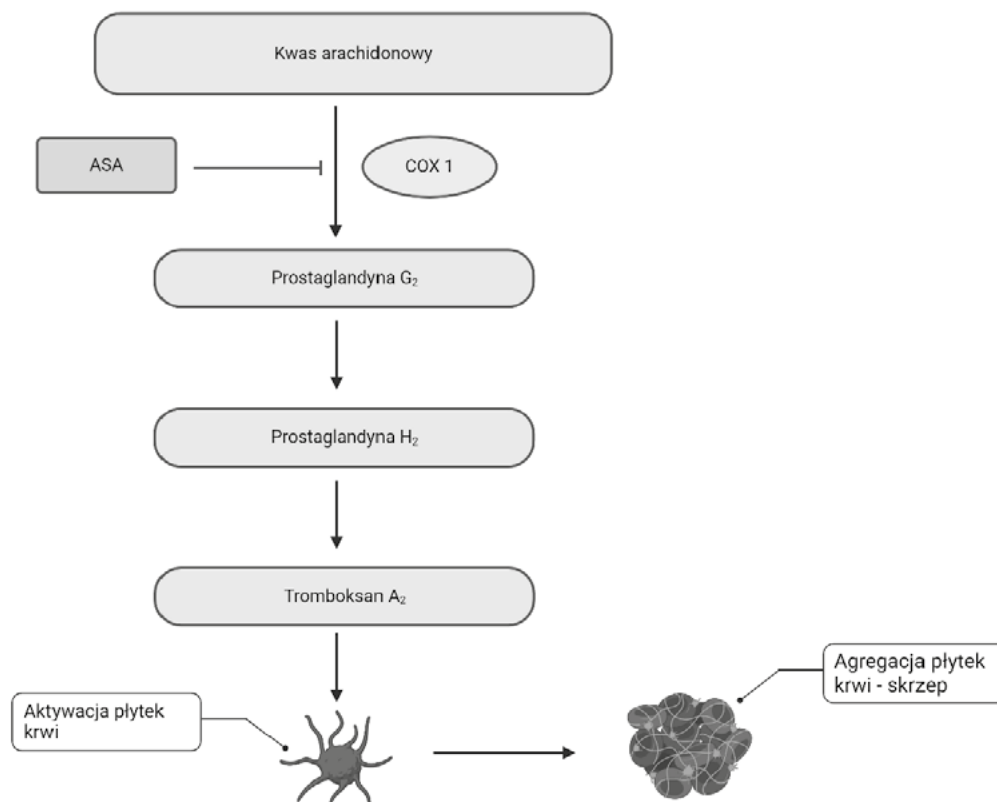
Acetylsalicylic acid (ASA) is an antiplatelet drug belonging to the non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), which significantly reduces patients' cardiovascular risk owing to its anti-aggregation effect. Due to its efficacy, wide availability and its favorable side effect profile, it plays a key role in the treatment of various cardiovascular diseases. Among its numerous clinical applications, ASA remains the mainstay of initial therapy for acute coronary syndromes (ACS). Furthermore, ASA should be taken as part of long-term therapy by patients taking dual antiplatelet therapy (DAPT) after percutaneous coronary interventions (PCI), after coronary artery bypass grafting (CABG), as well as by patients suffering from chronic coronary syndrome (CCS) for primary and secondary prevention of ACS. Moreover, there are reports suggestive of beneficial effects of ASA in the chemoprevention of gastrointestinal cancers. In this article, we describe the utility of ASA in cardiovascular diseases as well as highlight its possible uses in the future. *Geriatrics 2024;18:259-264. doi: 10.53139/G.20241830*

Keywords: cardiology, acetylsalicylic acid, acute coronary syndrome

Kwas acetylosalicylowy, znany pod popularną nazwą handlową aspiryna (ASA), jest jednym z najczęściej przepisywanych leków kardiologicznych. Dzięki swojej niskiej cenie, szerokiej dostępności i dobremu profilowi bezpieczeństwa od lat zajmuje wysokie miejsce w prewencji chorób układu sercowo-naczyniowego. W poniższym artykule autorzy chcieli podsumować mechanizm działania ASA, podkreślić istotną rolę leku

w leczeniu pacjentów kardiologicznych jak i omówić jego nowe zastosowania w świecie medycyny.

ASA, należąca do niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ), hamując w nieodwracalny sposób aktywność cyklooksigenazy 1 (COX 1) – zaburza syntezę prostaglandyn – szczególnie tromboksanu A₂ (TXA₂) dzięki czemu, ryzyko powstania zakrzepów lub zatorów jest zmniejszone, a co za tym idzie zmniejsz



Rycina 1. Przeciwagregacyjny mechanizm działania ASA. ASA (*acetylsalicylic acid*) – kwas acetylosalicylowy, COX 1 (cyclooxygenase 1) – cyklooksygenaza 1

Figure 1. The anti-aggregation mechanism of ASA. ASA – acetylsalicylic acid, COX 1 – cyclooxygenase 1

szone zostaje ryzyko sercowo-naczyniowe pacjenta [1]. Dodatkowo ASA jest inhibitorem cyklooksygenazy 2 – dzięki czemu, poza działaniem na układ krzepnięcia, hamuje ona syntezę czynników prozapalnych i znajduje zastosowanie w leczeniu bólu oraz stanów gorączkowych [1]. Uproszczony przeciwagregacyjny mechanizm ASA został przedstawiony na rycinie 1.

Warto wspomnieć o korzystnej farmakokinetyce kwasu acetylosalicylowego. Lek osiąga swoje maksymalne stężenie w krwiobiegu już po zaledwie 30 minutach od przyjęcia, jak również cechuje go krótki okres półtrwania wynoszący jedynie 20 minut. Ponadto ASA wykazuje szybsze działanie po doustnym podaniu dawki nasycającej niż drogą pozajelitową [1]. ASA może wchodzić jednakże w istotne interakcje z innymi NLPZ – szczególnie z ibuprofenem oraz naproksenem – na co trzeba zwrócić uwagę pacjentowi przed rozpoczęciem terapii [2,3]. Przypuszcza się, że wspomniane leki mogą nawet znosić kardioprotekcyjne działanie ASA [3]. To

co wyróżnia ASA wśród innych NLPZ, to jej korzystny wpływ na ryzyko sercowo-naczyniowe, przez co nie może być ona wymiennie stosowana z innymi lekami z tej grupy w kontekście kardiologicznym. Dzięki swojej stałej i przewidywalnej farmakodynamicie, u pacjentów przewlekle stosujących ASA nie jest konieczne rutynowe kontrolowanie aktywności płytek krwi, co dodatkowo zwiększa komfort pacjenta związany z jej stosowaniem.

Mimo swojego dobrego profilu bezpieczeństwa, ASA wykazuje szereg działań niepożądanych, o których klinicysta nie powinien zapominać. Stosowanie ASA, należącej do leków przeciwplatek, wiąże się ze zwiększonym ryzykiem krwawień. Jednym z najczęściej (0,1% przypadków) zgłaszanych działań niepożądanych pozostają krwawienia z górnego odcinka układu pokarmowego [1,4]. Z tego powodu u pacjentów długotrwale stosujących ASA i ze zwiększonym ryzykiem krwawienia, zaleca się stosowanie inhibitorów pomp protonowych przez cały okres złożonego leczenia

przeciwwkrzepliwego zgodnie z klasą I wytycznych, jak również przy stosowaniu pojedynczego leku przeciwzakrzepowego (IIa) [1,5]. Dodatkowo szczególną ostrożność powinny zachowywać osoby chorujące na astmę i alergię ze względu na bronchospastyczny efekt działania leku. W niektórych przypadkach zauważono występowanie nadwrażliwości na leki z grupy NLPZ nazywanej astmą aspirynową czy chorobą układu oddechowego nasilaną przez aspirynę (AERD), która przejawia się napadem astmy oskrzelowej, wyciekami z nosa czy obrzękiem i zaczerwienieniem spojówek (0,6-2,5% przypadków wśród pacjentów z astmą) [6]. Warto podkreślić, że większość działań niepożądanych ASA może być nasilana przez jej jednoczesne stosowanie z niektórymi NLPZ.

Przechodząc do wykorzystywania ASA w praktyce klinicznej, warto zacząć od jej zastosowania we wstępnej terapii ostrego zespołu wieńcowego (OZW). Według najnowszych wytycznych, pacjentowi z rozpoznaniem świeżym zawałem serca powinna jak najszybciej zostać podana doustnie nasycająca dawka ASA – 150-300 mg, a następnie w ramach leczenia przewlekłego powinien on zażywać niską, podtrzymującą dawkę ASA – 75-100 mg raz dziennie [7]. W metaanalizach nie wykazano lepszej skuteczności wyższych dawek ASA nad jej niskimi dawkami, a jedynie większą ilość działań niepożądanych [4,8]. Poza tym, pacjenci poddani przezskórnym interwencjom w naczyniach wieńcowych (PCI) po ACS podlegają obowiązkowej podwójnej terapii przeciwplatekcyjnej (DAPT) przez okres 12 miesięcy po zabiegu zgodnie z klasą I zaleceń, chyba że występuje u nich wysokie ryzyko krwawienia [7]. W skład DAPT wchodzi ASA jak również inhibitory receptora P2Y12 i niezależnie od rodzaju wszczepionego stentu jest to prasugrel lub tikagrelor. Wytyczne dopuszczają jednak zmianę powyższych leków na kłopidogrel przy ich nietolerancji przez pacjenta [7]. W określonych grupach pacjentów możliwa jest modyfikacja DAPT – jej deeskalacja, skrócenie czy też wydłużenie terapii.

W kwestii deeskalacji DAPT można ją rozważyć u pacjentów doświadczających działań niepożądanych leków przeciwplatekcyjnych, szczególnie ich powikłań krwotocznych, zgodnie z klasą zaleceń IIb [7]. Polega ona na zmianie jednego z dwóch zalecanych, silnych inhibitorów P2Y12 – tikagreloru lub prasugrelu – na kłopidogrel. Ta modyfikacja DAPT dopuszczana jest po 30 dniach od ACS i należy przy niej mieć na uwadze zwiększone ryzyko epizodów niedokrwiennych u pacjenta [6].

Przechodząc do skrócenia DAPT, jest ono możliwe, zgodnie z klasą zaleceń IIa, u pacjentów niedoświadczających żadnych zdarzeń klinicznych przez pierwsze 3-6 miesięcy terapii oraz u których nie występuje wysokie ryzyko niedokrwienia [7]. U takich pacjentów, po wstępnym okresie terapii DAPT oraz indywidualnej ocenie ryzyka krwawienia i niedokrwienia, należy rozpocząć leczenie jedynie pojedynczym lekiem przeciwplatekowym – preferowanym pozostaje inhibitor receptora P2Y12. Poza tym, oddzielną grupą pacjentów u których, zgodnie z klasą IIb zaleceń, można rozważyć skrócenie DAPT, są osoby z wysokim ryzykiem krwawienia. W tym wypadku, możliwe jest skrócenie podwójnej terapii przeciwplatekowej do jedynie miesiąca a następnie stosowanie ASA lub też inhibitora receptora P2Y12 w monoterapii [7].

Ostatnią wymienioną w wytycznych modyfikacją zalecanej terapii DAPT, jest jej wydłużony wariant. U pacjentów z wysokim ryzykiem niedokrwienia oraz bez wysokiego ryzyka krwawienia powinna być rozważona terapia DAPT stosowana przez okres dłuższy niż 12 miesięcy – zgodnie z klasą zaleceń IIa. Warto podkreślić, że u pacjentów z umiarkowanym ryzykiem niedokrwiennym zalecenie to znajduje się jedynie w klasie IIb. Dodatkowo, przy nietolerancji ASA istnieje możliwość zastąpienia jej w długoterminowej monoterapii inhibitorem receptora P2Y12 – preferowanym jest kłopidogrel – aczkolwiek pozostaje to w klasie zaleceń IIb [7].

Wyjątkową grupą pacjentów pozostają osoby po OZW, u których wcześniej lub też na skutek zawału, wystąpiło migotanie przedsionków. W tym przypadku po PCI lub zawałe wykorzystywana jest potrójna terapia przeciwplatekowa (TAT), w której przez maksymalnie tydzień po zdarzeniu stosowany jest doustny antykoagulant (DOAC), ASA oraz kłopidogrel. Później pacjent przyjmuje podwójną terapię przeciwzakrzepową (DAT), czyli doustny lek przeciwzakrzepowy oraz pojedynczy lek przeciwplatekowy – preferowany kłopidogrel – przez okres do 12 miesięcy. Zgodnie z wytycznymi i według klasy I zaleceń, DAT może zostać zaprzestany po roku od epizodu OZW, po czym pacjent przyjmuje jedynie DOAC w monoterapii [7].

W kontekście pacjentów z migotaniem przedsionków zawsze należy zwrócić uwagę na stosowany przez nich doustny lek przeciwzakrzepowy. Jeżeli przyjmują oni leki z grupy antagonistów witaminy K (VKA) zalecane jest by przez cały okres stosowania przez pacjenta podwójnej lub pojedynczej terapii przeciwplatekowej (SAPT) INR był utrzymywany w dolnym zakresie

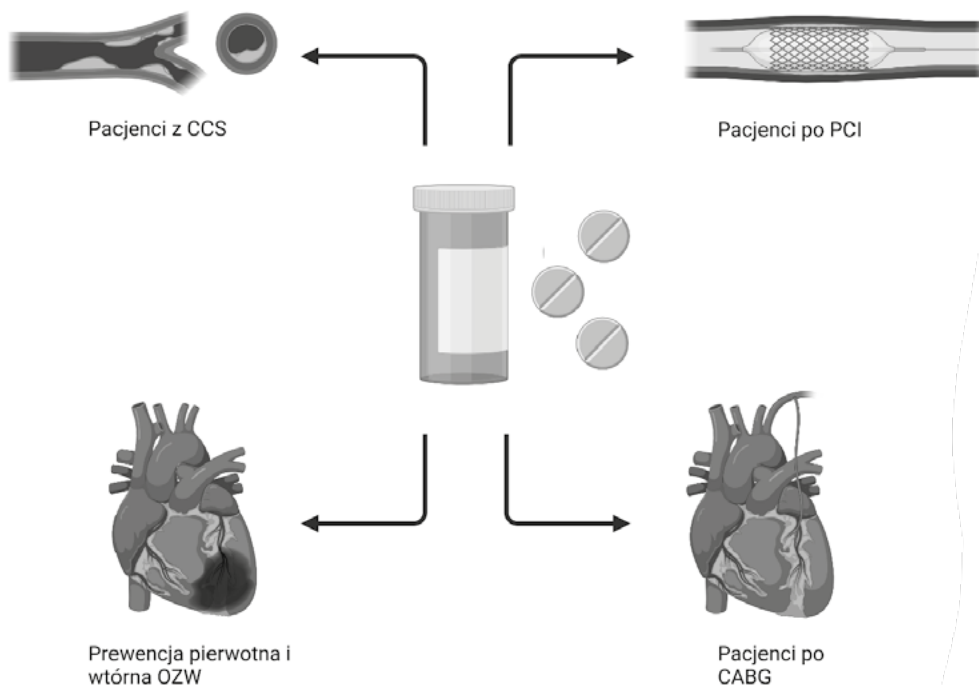
zalecanej normy przez ponad 70 procent czasu zgodnie z klasą wytycznych IIa [7].

W terapii długoterminowej pacjenci po zawale powinny jak najszybciej przystąpić do rehabilitacji kardiologicznej, w celu osiągnięcia trzech podstawowych celów: zmiany stylu życia na bardziej prozdrowotny, optymalnej farmakoterapii oraz uzyskania i utrzymania celów leczenia czynników ryzyka. Podstawą farmakoterapii, w tym wypadku, domyślnie pozostaje dożywotnie stosowanie ASA w niskiej, podtrzymującej dawce – 75-100 mg -zgodnie z klasą I zaleceń [7].

Kolejną grupą pacjentów, u których rutynowo stosowany jest ASA są osoby po zabiegu pomostowania aortalno-wieńcowego (CABG). Zgodnie z klasą I wytycznych u tych osób, ASA w niskiej dawce – 75-100 mg – powinna zostać włączona jak najszybciej po zabiegu – preferowanie w czasie 24 godzin od operacji. Terapia ta powinna być stosowana u tych pacjentów

długoterminowo. Wyjątkowym przypadkiem pozostają pacjenci o wysokim ryzyku okluzji w graficie oraz niskim ryzyku krwawienia. U tych osób zgodnie z klasą zaleceń IIb można rozważyć zastosowanie terapii DAPT [5].

W przypadku przewlekłego zespołu wieńcowego (CCS) ASA pozostaje lekiem pierwszego wyboru w prewencji pierwotnej oraz wtórnej OZW. Długoterminowe przyjmowanie ASA w dawce antyagregacyjnej – 75-100 mg – wskazane jest u pacjentów po zawale lub rewaskularyzacji do końca życia zgodnie z klasą I zaleceń. Ponadto osoby, u których stwierdzono chorobę niedokrwienną serca (CAD) ze zwężeniem naczyń wieńcowych, ale nie doświadczyły OZW czy PCI, również powinny stosować ASA w wyżej wspomnianej dawce długoterminowo. U pacjentów, u których występuje wysokie ryzyko niedokrwienia ale nie występuje wysokie ryzyko krwawienia, należy rozważyć dołączenie drugiego leku przeciwplatekowego do ASA w długoterminowej terapii zgodnie z klasą zaleceń IIa [5].



Rycina 2. Zastosowanie ASA w chorobach układu sercowo-naczyniowego. CCS (chronic coronary syndrome) – przewlekły zespół wieńcowy; PCI (percutaneous coronary interventions) – przeszłone interwencje wieńcowe; OZW – ostry zespół wieńcowy; CABG (coronary artery bypass grafting) – pomostowanie aortalno-wieńcowe

Figure 2. The use of ASA in cardiovascular diseases. CCS – chronic coronary syndrome; PCI – percutaneous coronary interventions; OZW (ostry zespół wieńcowy) – acute coronary syndrome; CABG – coronary artery bypass grafting

U pacjentów z CCS, którzy przeszli rewaskularyzację wskazane jest zastosowanie DAPT –preferowanym lekiem przeciwplatekowym poza ASA pozostaje kłopidogrel – w celu zmniejszenia ryzyka restenozy w stencie i zawału. Przed rozpoczęciem terapii należy ocenić indywidualnie u każdego pacjenta ryzyko krwawienia, zgodnie z którym ustalony zostanie okres przyjmowania leków przeciwkrzepliwych. Pacjenci z wysokim ryzykiem powinni przyjmować je przez 1-3 miesiące, podczas gdy pacjenci z niskim ryzykiem przez okres 6 miesięcy – zgodnie z I klasą zaleceń. Możliwe jest zaprzestanie DAPT po okresie 1-3 miesięcy u pacjentów, u których nie występuje ani wysokie ryzyko niedokrwienia ani krwawienia, aczkolwiek pozostaje to w klasie zaleceń IIB [5].

U pacjentów z CSS, u których wystąpił zawał lub zostali poddani zabiegowi rewaskularyzacji, po zakończeniu terapii DAPT zaleca się stosowanie pojedynczej terapii przeciwplatekowej zgodnie z I klasą zaleceń. W monoterapii zalecane są niskie dawki ASA – 75-100 mg, lub kłopidogrel przyjmowane raz dziennie długoterminowo zgodnie z klasą I zaleceń [5].

Obecne zastosowania ASA w kardiologii zostały podsumowane na rycinie 2.

Poza szerokim i kluczowym zastosowaniem ASA w kardiologii, metaanalizy sugerują, że może ona potencjalnie znaleźć swoje miejsce również w onkologii. W ostatnim czasie rola ASA w chemoprewencji raka jelita grubego stanowi istotne zainteresowanie badaczy. Coraz liczniejsze badania obserwacyjne sugerują korzystny wpływ niskich dawek ASA na działanie anty-kancerogenne w śluzówce jelita grubego [9]. Zauważono korelację patomechanizmu procesu nowotworzenia w układzie pokarmowym z lokalną aktywacją COX 2

i indukcją stanu zapalnego, jak również z agregacją płytek krwi zależną od TXA2, czemu potencjalnie mogłaby przeciwdziałać ASA [10]. Niestety, nie istnieją ku tej terapii mocne dane wynikające z badań randomizowanych. Zważywszy na ryzyko krwawień związane z mechanizmem działania ASA, terapia ta nie jest rutynowo rekomendowana przez towarzystwa onkologiczne, ale coraz częściej wspomina się o jej korzystnym wpływie na ryzyko raka jelita grubego u pacjentów dodatkowo obciążonych kardiologicznie.

Podsumowując, mimo upływu lat ASA pozostaje jednym z najczęściej wymienianych leków w wytycznych kardiologicznych. Dodatkowo, poza jej ukierunkowaniem na działanie sercowo-naczyniowe powstaje coraz więcej doniesień o jej możliwym pozytywnym wpływie na prewencję chorób nowotworowych układu pokarmowego. Finalnie, dzięki swojej szerokiej dostępności oraz niskiej cenie jest ona chętnie przyjmowana przez pacjentów, a zważywszy na swoje korzystne działanie przeciwagregacyjne i dobry profil bezpieczeństwa stanowi fundament pierwotnej i wtórnej prewencji chorób sercowo-naczyniowych.

Konflikt interesów / Conflict of interest

Brak/None

Adres do korespondencji / Correspondence address

✉ Ewa Lewandowska
I Klinika Kardiologii, Warszawski
Uniwersytet Medyczny
ul. Banacha 1A, 02-097 Warszawa
☎ (+48 22) 599 29 58
✉ ewa.alew@gmail.com

Piśmiennictwo/References

1. Patrono C, García Rodríguez LA, Landolfi R, Baigent C. Low-dose aspirin for the prevention of atherothrombosis. *N Engl J Med.* 2005;353(22):2373-83.
2. Capone ML, Sciulli MG, Tacconelli S, Grana M, Ricciotti E, Renda G, et al. Pharmacodynamic interaction of naproxen with low-dose aspirin in healthy subjects. *J Am Coll Cardiol.* 2005;45(8):1295-301.
3. Catella-Lawson F, Reilly MP, Kapoor SC, Cucchiara AJ, DeMarco S, Tournier B, et al. Cyclooxygenase inhibitors and the antiplatelet effects of aspirin. *N Engl J Med.* 2001;345(25):1809-17.
4. 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.
5. Vrints C, Andreotti F, Koskinas KC, Rossello X, Adamo M, Ainslie J, et al. 2024 ESC Guidelines for the management of chronic coronary syndromes: Developed by the task force for the management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *European Heart Journal.* 2024.
6. Kennedy JL, Stoner AN, Borish L. Aspirin-exacerbated respiratory disease: Prevalence, diagnosis, treatment, and considerations for the future. *Am J Rhinol Allergy.* 2016;30(6):407-13.

7. Byrne RA, Rossello X, Coughlan JJ, Barbato E, Berry C, Chieffo A, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes. *Eur Heart J.* 2023;44(38):3720-826.
8. Jones WS, Mulder H, Wruck LM, Pencina MJ, Kripalani S, Muñoz D, et al. Comparative Effectiveness of Aspirin Dosing in Cardiovascular Disease. *N Engl J Med.* 2021;384(21):1981-90.
9. Elwood P, Morgan G, Watkins J, Prottly M, Mason M, Adams R, et al. Aspirin and cancer treatment: systematic reviews and meta-analyses of evidence: for and against. *Br J Cancer.* 2024;130(1):3-8.
10. Bruno A, Contursi A, Tacconelli S, Sacco A, Hofling U, Mucci M, et al. The specific deletion of cyclooxygenase-1 in megakaryocytes/platelets reduces intestinal polyposis in *Apc(Min/+)* mice. *Pharmacol Res.* 2022;185:106506.