

Zastosowanie kwasu acetylosalicylowego w prewencji wtórnej u pacjentów geriatrycznych

The use of acetylsalicylic acid in secondary prevention in geriatric patients

Marcin Gackowski¹, Katarzyna Mądra-Gackowska², Kornelia Kędziora-Kornatowska²,
Marcin Koba¹, Piotr Kośliński¹

¹ Katedra Toksykologii, Collegium Medicum UMK w Bydgoszczy

² Katedra i Klinika Geriatrii Szpitala Uniwersyteckiego nr 1 w Bydgoszczy

Streszczenie

Kwas acetylosalicylowy, zsyntetyzowany pod koniec XIX wieku, jest jednym z najstarszych współcześnie używanych leków. Jest on nieselektywnym inhibitorem cyklooksygenazy, jednakże cechą wyróżniającą go spośród innych niesteroidowych leków przeciwzapalnych jest działanie przeciwplateletowe, które predysponuje go do stosowania w prewencji zdarzeń sercowo-naczyniowych. Skuteczność kwasu acetylosalicylowego (ASA) została potwierdzona w prewencji pierwotnej oraz wtórnej, jednakże satysfakcjonujący stosunek korzyści do ryzyka jest obserwowany w przypadku prewencji wtórnej. Codzienne stosowanie po przebytym zawale serca, udarze mózgu, czy chorobie tętnic obwodowych w dawce 75 mg zmniejsza ryzyko wystąpienia kolejnego incydentu sercowo-naczyniowego, co potwierdzają liczne metaanalizy randomizowanych badań. ASA ma swoje miejsce w schematach leczenia oraz wytycznych wielu towarzystw naukowych, a ze względu na brak wpływu wieku na rezultaty jego stosowania, wskazania dla pacjentów geriatrycznych pozostają takie same, jak dla innych grup wiekowych. (*Gerontol Pol* 2018; 26; 313-316)

Słowa kluczowe: zawał serca, udar mózgu, prewencja wtórna, leki przeciwplatetowe, kwas acetylosalicylowy, pacjent geriatryczny.

Abstract

Synthesized at the end of the 19th century acetylsalicylic acid is one of the oldest modern drugs in use. It is a non-selective inhibitor of cyclooxygenase, however, the feature that distinguishes it from other non-steroidal anti-inflammatory drugs is its antiplatelet activity, which predisposes it for the use in the prevention of cardiovascular events. The effectiveness of acetylsalicylic acid (ASA) has been confirmed in primary and secondary prevention, however a satisfactory benefit-risk ratio is observed in the case of secondary prevention. Daily use after a heart attack, stroke, or peripheral artery disease at a dose of 75 mg reduces the risk of a subsequent cardiovascular event, as confirmed by numerous meta-analyses of randomized trials. ASA has a place in the treatment schemes and guidelines of many scientific societies, and due to the lack of age influence on the results of its use, the indications for geriatric patients remain the same as for other age groups. (*Gerontol Pol* 2018; 26; 313-316)

Key words: myocardial infarction, stroke, secondary prevention, antiplatelet agents, acetylsalicylic acid, geriatric patient.

Wprowadzenie

Kwas acetylosalicylowy (ASA), zsyntetyzowany przez Feliksa Hoffmanna 1897 roku, a wprowadzony do obrotu dwa lata później, stosowany nieprzerwanie we współczesnej medycynie, określany jest jako jeden z najstarszych współcześnie przyjmowanych leków. Pierwsze

wzmianki o stosowaniu salicylanów odnaleźć można w papirusie Ebersa, staroegipskim papirusie medycznym napisanym około 1550 r. p.n.e. Nie tylko starożytni Egipcjanie, ale także Hipokrates z Kos, używali kory wierzby zawierającej salicylany do obniżania gorączki oraz leczenia bólu. Ponad stuletnie stosowanie kwasu acetylosalicylowego, sprawiło, że niektórzy nie wyobra-

żają sobie domowej apteczki bez tego leku. Pomimo tego, że inne leki z grupy niesteroidowych leków przeciwzapalnych zwalczają ból, stan zapalny oraz gorączkę z podobną lub wyższą skutecznością niż kwas acetylosalicylowy, to unikalną właściwością ASA jest działanie przeciwplatek oraz kardioprotekcyjne. Fakt ten został zaobserwowany w latach czterdziestych XX w. przez Lawrence L. Craven'a, lekarza rodzinnego, który zalecił swoim pacjentom płci męskiej w wieku od 40 do 65 lat codzienne przyjmowanie ASA w celu zapobieżenia zakrzepicy naczyń wieńcowych. Według obserwacji lekarza lek spełniał swoją rolę, ponieważ u przyjmujących ASA, zdecydowanie rzadziej dochodziło do zawału serca, czy udaru mózgu. Dopiero naukowe badanie Harvard's Physician's Health Study z roku 1989 potwierdziło rolę ASA w prewencji zawału serca u mężczyzn. W ciągu pięcioletnich obserwacji częstość wystąpienia zawału serca była 44% niższa niż w grupie placebo. Choć w obserwacjach nie zauważono braku redukcji ryzyka śmierci sercowej oraz wzrostu ryzyka krwawień, to kardioprotekcyjne korzyści przyjmowania ASA są ewidentne. Obecnie kwas acetylosalicylowy określany jest jako fundament farmakoterapii kardiologicznej, a jego stosowanie we wtórnej prewencji między innymi udaru mózgu to najczęściej stosowana i najlepiej udokumentowana forma leczenia [1-4].

Choroby układu sercowo-naczyniowego pomimo ciągłego rozwoju medycyny zajmują niechlubną pierwszą pozycję wśród przyczyn zgonów na całym świecie, dotykając nawet 4% światowej populacji, czyli około 300 milionów ludzi. Rozwój cywilizacji pociągający za sobą zmiany w epidemiologii, starzenie się populacji oraz rosnąca liczba ludności składają się na bieżący trend [5,6]. Seria reakcji krzepnięcia zachodzi zwykle na powierzchni fosfolipidów aktywowanych płytek krwi. Rola trombocytów w tworzeniu czopu fibrynowego oraz rozwoju miażdżycy naczyń krwionośnych, stawia leki przeciwplatekowe jako jedną z głównych metod prewencji i leczenia choroby niedokrwiennej serca. Kwas acetylosalicylowy, o udowodnionej skuteczności w zakresie redukcji ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych oraz śmiertelności, jest najczęściej ordynowanym lekiem przeciwplatekowym [7].

Mechanizm działania i farmakodynamika

Kwas acetylosalicylowy należy do grupy niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ), jest nieselektywnym inhibitorem enzymu cyklooksygenazy (COX-1 oraz COX-2), jednakże większe powinowactwo do izoformy COX-1 jest podstawą działania przeciwplatekowego. Acetylacja seryny w pozycji 529, czyli powstanie

zawady przestrzennej w centrum aktywnym cyklooksygenazy, uniemożliwia wiązanie kwasu arachidonowego, który jest przekształcany z udziałem tego enzymu między innymi w tromboksan A₂, który silnie aktywuje płytki krwi [3]. Nieodwracalna blokada COX-1 utrzymuje się do końca życia pozbawionego jądra komórkowego trombocytu, czyli około dziesięciu dni. Mimo krótkiego okresu półtrwania codzienne przyjmowanie ASA hamuje aktywność kolejnych dojrzewających pul trombocytów. W parze z regularnym stosowaniem idzie konieczność minimalizacji ryzyka możliwych działań niepożądanych, szczególnie ze strony przewodu pokarmowego. Z tego powodu podstawą leczenia przeciwplatekowego jest przyjmowanie mniejszej, dobrze przebadanej dawki, rekomendowane jest 75 mg raz na dobę, co zwykle wystarcza do całkowitego zahamowania platekowej cyklooksygenazy [8,9].

Kwas acetylosalicylowy jest wchłaniany w żołądku oraz górnym odcinku jelita cienkiego. W świeżym zawału serca po rozgryzieniu tabletki wchłanianie zachodzi w jamie ustnej, co przyspiesza osiągnięcie efektu przeciwplatekowego. Po podaniu doustnym maksymalne stężenie w osoczu jest osiągane po 30-40 minutach, a w przypadku tabletek dojelitowych w ciągu 3-4 godzin. Okres półtrwania wynosi 15 minut. Biodostępność wynosi około 40-50%. W pierwszym etapie metabolizmu dochodzi do oderwania się reszty acetylowej, a jednym z metabolitów jest kwas salicylowy, którego okres półtrwania po podaniu małych dawek ASA wynosi 2-3 godziny. Dalsza hydroliza prowadzi do powstania glukuronianów estrowych oraz eterowych, tudzież kwasu salicylurowego. Zarówno kwas acetylosalicylowy, jak i powstające metabolity w dużym odsetku są wydalane z moczem [8].

Zastosowanie kwasu salicylowego

Kwas acetylosalicylowy jest lekiem o najbogatszej literaturze, najbardziej przebadanym w prewencji wtórnej po przebytych zawału serca, udarze mózgu czy chorobie tętnic obwodowych. Korzyści z jego stosowania są dobrze ugruntowane. Obszerne dowody pochodzące z setek badań klinicznych przemawiają za tym, że codziennie przyjmowane, niewielkie dawki ASA zmniejszają ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych, takich jak: zawał serca, udar mózgu, czy śmierć naczyniowa, u pacjentów po przebytych zawału serca lub udarze niedokrwinnym mózgu, który mają wysokie ryzyko choroby sercowo-naczyniowej w skali Framingham. Stosowany jest zwykle w małych dawkach 75 do 150 mg na dobę. Według wytycznych American College of Cardiology/ American Heart Association, ASA w codziennej dawce

75-162 mg u obu płci z rozpoznaną chorobą wieńcową serca oraz miażdżycą naczyń otrzymał najwyższy poziom rekomendacji – klasa I, siła zalecenia A. Większe dawki wyraźnie zwiększają ryzyko krwawień, jednocześnie nie zapewniając dalszej redukcji ryzyka wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych [1,10]. Metaanaliza randomizowanych badań terapii przeciwplatekowej w prewencji śmiertelności, zawału serca, czy udaru mózgu u pacjentów z wysokim ryzykiem, wskazuje na całkowitą redukcję ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych w ciągu dwuletniej farmakoterapii u: 36 ± 5 na 1000 pacjentów z przebyłym zawałem serca, 38 ± 5 na 1000 leczonych przez miesiąc wśród pacjentów z przebyłym ostrym zawałem serca, 36 ± 6 na 1000 z przebyłym udarem mózgu lub epizodem przemijającego niedokrwienia mózgu, 9 ± 3 na 1000 leczonych trzy tygodnie po przebyłym udarze mózgu oraz 22 ± 3 na 1000 z innymi czynnikami ryzyka [11]. Korzyści ze stosowania ASA w prewencji pierwotnej nie są już tak charakterystyczne i dobrze udokumentowane, jak w przypadku prewencji wtórnej. Metaanaliza Antithrombotic Trialist's Collaboration pokazuje, że mimo podobieństw w redukcji względnego ryzyka w prewencji pierwotnej oraz wtórnej, bezwzględna redukcja ryzyka zdarzeń sercowych jest istotnie niższa w przypadku prewencji pierwotnej (spadek ryzyka z 0,57% do 0,51% rocznie) i dotyczy głównie redukcji ryzyka zawału serca bez wpływu na śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych z jednoczesnym wzrostem ryzyka powikłań krwotocznych. Podejmując decyzję co do stosowania ASA w prewencji pierwotnej należy wziąć pod uwagę dodatkowe czynniki ryzyka oraz stosunek spodziewanych korzyści do ryzyka krwawień szczególnie istotnego w grupie pacjentów geriatrycznych. Z uwagi na powyższe, aktualnie nie zaleca się rutynowego stosowania ASA w ramach prewencji pierwotnej u pacjentów bez jawnej choroby sercowo-naczyniowej [1,8,11].

Kwas acetylosalicylowy w prewencji wtórnej u osób starszych

Pozycja ASA w leczeniu chorób o etiologii miażdżycowej, jak na przykład choroby niedokrwiennej serca, miażdżycy kończyn dolnych, czy tętnic mózgowych, została potwierdzona w wytycznych wielu towarzystw naukowych. Z tego powodu ASA znalazł się w wielu schematach leczenia kardiologicznych jednostek chorobowych, zarówno w ostrej fazie, jak i w ustabilizowanym stanie klinicznym[8]. Według badania International Study of Infract Survival 2 (ISIS-2) w prewencji wtórnej oraz w leczeniu choroby sercowo-naczyniowej, kwas acetylosalicylowy przynosi korzyści pacjentom po prze-

bytym ostrym zawałem serca, gdzie podawany w ciągu 24 godzin (mediana 5 godzin) od początku wystąpienia objawów, spowodował wystąpienie istotnych statystycznie oraz klinicznie redukcji: śmierci naczyniowej o 23%, powtórnego zawału o 49%, udaru mózgu o 46%, czy też zatoru o 28% w porównaniu do placebo. We wspomnianym badaniu ISIS-2 wzięło udział 17 187 pacjentów zrekrutowanych w ciągu 24 godzin od pojawienia się objawów ostrego zawału serca, którym podawano 162,5 mg ASA lub placebo w ciągu 35 dni. Mimo, iż pacjenci geriatryczni nie stanowili dużego odsetka uczestników badania, to jednak zaobserwowano podobne względne korzyści zastosowania ASA u osób starszych, jak u osób w średnim wieku[12]. U pacjentów ze zdarzeniami kardiologicznymi w wywiadzie, jak na przykład: zawał serca, pomostowanie tętnic wieńcowych, angioplastyka, stabilna dusznica bolesna, migotanie przedsionków, udar niedokrwiniowy, przemijający napad niedokrwiniowy, choroba tętnic obwodowych, obserwowane całkowite korzyści przyjmowania małych dawek ASA są dużo większe niż potencjalne ryzyko krwawienia[13]. Wspomniane korzyści potwierdza wspomniana już metaanaliza 287 randomizowanych badań, w których udział wzięło 212 000 pacjentów wysokiego ryzyka. 135 000 pacjentów wybrano losowo do farmakoterapii przeciwplatekowej, głównie kwasem acetylosalicylowym lub placebo, z kolei u 77 000 zastosowano różne schematy leczenia przeciwplatekowego u pacjentów z ostrą lub wcześniejszą chorobą naczyniową lub innym predysponującym czynnikiem. Farmakoterapia przeciwplatekowa, głównie za pomocą kardiologicznych dawek kwasu acetylosalicylowego manifestowała się redukcją niedokrwiniowych incydentów naczyniowych o 25%, zawału serca o 33%, udaru mózgu o 25% oraz śmierci naczyniowej o 17%. Ponadto u pacjentów wysokiego ryzyka zaobserwowano zmniejszenie częstości incydentów niedokrwiniowych nawet do 20 razy większe niż całkowite ryzyko dużego krwawienia, a dawka 75 mg w porównaniu ze 150 mg ASA okazała się co najmniej tak samo skuteczna i powodowała mniej dużych krwawień. Metaanaliza dotyczyła pacjentów w wieku do 85. roku życia. Nie zaobserwowano wpływu wieku pacjenta na wyniki farmakoterapii ASA, stąd zalecenia stosowania kwasu acetylosalicylowego pozostają takie same dla pacjentów geriatrycznych i pacjentów w młodszych grupach wiekowych [11]. Za skutecznością ASA przemawiają także wyniki badania COMPASS (Cardiovascular Outcomes for People Using Anticoagulation Strategies), gdzie pacjentom podawano ASA, rywaroksaban lub oba te leki jednocześnie. Po trwającej 23 miesiące obserwacji u pacjentów ze stabilną chorobą niedokrwiniową serca leczonych ASA z rywaroksabanem zaobserwowano naj-

mniej niekorzystnych zdarzeń sercowo-naczyniowych, jednakże więcej incydentów krwawienia w porównaniu ze stosowaniem samego ASA. Interesujący jest fakt, że stosowanie rywaroksabanu jako jedynego leku przeciwzakrzepowego nie okazało się bardziej korzystne od analogicznego stosowania kwasu acetylosalicylowego [14].

Podsumowanie

Skuteczność kwasu acetylosalicylowego została potwierdzona w licznych metaanalizach randomizowanych badań oraz wytycznych wielu towarzystw naukowych, a korzyści jego stosowania wyraźnie przewyższają potencjalne zagrożenia. W przypadku stosowania w prewencji wtórnej, kwas acetylosalicylowy powoduje

zmniejszenie ryzyka wystąpienia poważnych niekorzystnych zdarzeń sercowo-naczyniowych nawet o 25%, a ryzyka zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych o 9% w porównaniu do placebo. Dobowa dawka 75 mg ASA posiada najlepiej udowodniony profil bezpieczeństwa, dlatego stanowi najlepszą ochronę przed zdarzeniami sercowo-naczyniowymi oraz przed zgonem z przyczyn sercowych, przez co powinna być stosowana w codziennej praktyce klinicznej, również u pacjentów geriatrycznych, gdzie wskazania do stosowania są takie same jak w młodszych grupach wiekowych.

Konflikt interesów/Conflict of interest
Brak/None

Piśmiennictwo

1. Godley RW, Hernandez-Vila E. Aspirin for Primary and Secondary Prevention of Cardiovascular Disease. *Texas Hear Inst J*. 2016;43:318-9. doi:10.14503/THIJ-16-5807.
2. Loss H. Aspirin and your heart: Many questions, some answers. *Harvard Heal Publ*. 2010;15.
3. Grzešek G, Koziński M, Navarese EP, et al. Kwas acetylosalicylowy - podstawa leczenia przeciwplateletowego. *Folia Cardiol Excerpta*. 2011;6:49-61.
4. Adamek T. Controversies in antiplatelet therapy in the secondary prevention of stroke. *Eur Geriatr Med*. 2016;7:65-9. doi:10.1016/j.eurger.2015.12.007.
5. Roth GA, Forouzanfar MH, Moran AE, et al. Demographic and Epidemiologic Drivers of Global Cardiovascular Mortality. *N Engl J Med*. 2015;372:1333-41. doi:10.1056/NEJMoa1406656.
6. Investigators CSC and, Independently conducted by PHRI. Rivaroxaban with or without aspirin in stable cardiovascular disease. *ESC Congr., Barcelona*: 2017.
7. Papp J, Sandor B, Vamos Z, et al. Antiplatelet effect of acetylsalicylic acid, metamizole and their combination-in vitro and in vivo comparisons. *Clin Hemorheol Microcirc*. 2014;56:1-12. doi:10.3233/CH-2012-1636.
8. Szymański FM, Filipiak KJ, Krasieński Z, et al. Jaką dawkę kwasu acetylosalicylowego należy stosować w codziennej praktyce klinicznej? Wielodyscyplinarne stanowisko ekspertów. *Chor Serca Naczyń*. 2016:147-58.
9. Szałek E. ASA – cardioprotective activity. *Farm Wsp*. 2018;1:110-5.
10. Park K, Bavry AA. Aspirin: Its risks, benefits, and optimal use in preventing cardiovascular events. *Cleve Clin J Med*. 2013;80:318-26. doi:10.3949/ccjm.80a.12146.
11. 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 Br Med J*. 2002;324:71-86. doi:10.1109/PROC.1979.11437.
12. Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. *Lancet*. (London, England) 1988;2:349-60.
13. Sehgal M, Wood SK, Ouslander JG, et al. Aspirin in Older Adults: Need for Wider Utilization in Secondary Prevention and Individual Clinical Judgments in Primary Prevention. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2017;22:511-3. doi:10.1177/1074248417696820.
14. Bavry AA. Cardiovascular Outcomes for People Using Anticoagulation Strategies - COMPASS 2018. <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/clinical-trials/2017/08/26/02/19/compass>.