

Zasady skutecznej i bezpiecznej terapii kwasem acetylosalicylowym

The principles of effective and safe therapy with acetylsalicylic acid

Marlena Broncel

Klinika Chorób Wewnętrznych i Farmakologii Klinicznej, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Streszczenia

Kwas acetylosalicylowy zalecany jest w prewencji wtórnej w miażdżycy tętnic wieńcowych, mózgowych i obwodowych. W prewencji pierwotnej, przy różnych wskazaniach efekty tego leku są graniczne, odnotowano nieistotny wpływ na zawał i zgony S-N, natomiast istotnie zwiększa się ryzyko powikłań krwotocznych. Właściwości przeciwplateletkowe kwasu acetylosalicylowego nie zwiększają się wraz ze wzrostem dawkowania, zatem stosowanie kwasu acetylosalicylowego w najniższych osiągalnych dawkach tj. 75 mg/d. wydaje się w pełni uzasadnione. Ryzyko działań niepożądanych można zminimalizować poprzez stosowanie niskich dawek, stosowanie inhibitorów pompy protonowej u pacjentów z wysokim ryzykiem krwawienia, częstszą kontrolę morfologii, czynności nerek, unikanie substancji leczniczych wchodzących w niekorzystne interakcje lekowe z kwasem acetylosalicylowym. *Geriatrics 2019; 13: 50-62.*

Słowa kluczowe: kwas acetylosalicylowy, prewencja pierwotna, prewencja wtórna, działania niepożądane

Summary

Acetylsalicylic acid is recommended in secondary prevention in coronary, cerebral and peripheral atherosclerosis. In primary prevention, with different indications, the effects of this drug are borderline, insignificant impact on myocardial infarction and S-N deaths, but the risk of bleeding complications is significantly increased. The antiplatelet properties of acetylsalicylic acid do not increase with higher dosage, therefore the use of acetylsalicylic acid in the lowest achievable doses, i.e. 75 mg/d. seems fully justified. The risk of side effects can be minimized by using low doses, using proton pump inhibitors in patients with high risk of bleeding, more frequent monitoring of morphology, renal function, avoidance of drug substances involved in adverse drug interactions with acetylsalicylic acid. *Geriatrics 2019; 13: 50-62.*

Key words: acetylsalicylic acid, primary prevention, secondary prevention, side effects

Farmakoterapia odgrywa istotną rolę w procesie leczenia, a czynnikiem warunkującym jej pomyślny przebieg jest racjonalne stosowanie leków. Do jednej z głównych przyczyn niepowodzenia farmakoterapii zalicza się wystąpienie działań niepożądanych leków (DNL). Badania pokazują, że stanowią one częstą przyczynę hospitalizacji oraz śmiertelności. Najważniejsze jest jednak, że aż około 60% z nich można uniknąć, o ile przestrzega się kilku ważnych zasad bezpiecznego stosowania leków [1].

Działania niepożądane – klasyfikacja

DNL dzieli się na pięć kategorii: A, B, C, D, E. Pierwsza z nich kategoria A dotyczy reakcji możliwych do przewidzenia, często zależnych od dawki i czasu trwania terapii. Zwykle można zapobiec ich wystąpieniu poprzez właściwy dobór dawki. Klasycznym przykładem wspomnianego typu DNL są krwawienia po zastosowaniu kwasu acetylosalicylowego. W długoterminowej prewencji wtórnej zawału serca, udaru mózgu wskazane są małe dawki kwasu acetylosalicylowego (75-100 mg/d.) ponieważ ich stosowanie, jak wykazano w badaniu CURRENT-OASIS 7 wiąże się z podobnym działaniem przeciwniedokrwiennym,

natomiast rzadszym występowaniem zdarzeń niepożądanych (krwawień z przewodu pokarmowego 0,24% vs 0,38%, $p = 0,051$) w porównaniu ze stosowaniem większych dawek (300-325 mg/d.) [2].

Do kategorii B zaliczane są reakcje trudne do przewidzenia, niezależne od dawki i mechanizmu działania, których często nie sposób uniknąć. Zmniejszenie dawki nie pozwala na uniknięcie tego rodzaju reakcji niepożądanych. Są związane z idiosynkrazją lub nadwrażliwością immunologiczną występującą po przyjęciu leku. Zwykle w ich następstwie konieczne jest zaprzestanie stosowania środka wywołującego niepożądane objawy. Przykładami mogą być odnotowane nieliczne przypadki ciężkich odczynów skórnych, w tym zespołu Stevensa-Johnsona związanych ze stosowaniem kwasu acetylosalicylowego [3]. Kategoria C to działania uboczne związane z długotrwałym stosowaniem leku. Najlepszym tego przykładem jest choroba wrzodowa w trakcie terapii kwasem acetylosalicylowym. DNL z kategorii D nie dotyczą kwasu acetylosalicylowego, ponieważ są to reakcje pojawiające się po długim czasie od zaprzestania terapii. Natomiast kategoria E obejmuje skutki uboczne związane z nagłym odstawieniem leku, zwykle jest to zaostrzenie choroby.

W przypadku terapii kwasem acetylosalicylowym, znajomość przyczyn i mechanizmów działań niepożądanych

pozwała szacować i zminimalizować ryzyko ich wystąpienia poprzez:

- a) stosowanie leku w najniższych skutecznych dawkach,
- b) stosowanie inhibitorów pompy protonowej u pacjentów z wysokim ryzykiem krwawienia (szczególnie w wieku podeszłym, z upośledzoną czynnością nerek, wątroby, zażywających dodatkowo inne leki przeciwplatekcyjne, przeciwkrzepliwie, niesteroidowe leki przeciwzapalne- NLPZ, glikokortykosteroidy ogólnoustrojowo)
- c) zęstsza kontrolę morfologii, czynności nerek u pacjentów z wysokim ryzykiem krwawienia
- d) unikanie substancji leczniczych wchodzących w niekorzystne interakcje lekowe z kwasem acetylosalicylowym lub zachowanie szczególnej ostrożności (tabela I).

W farmakopei V istnieje klasyfikacja leków z uwagi na ilość dostępnych informacji dotyczących profilu ich bezpieczeństwa [4]. Substancje lecznicze można przyporządkować do jednej z czterech kategorii przedstawionych w tabeli II. Wspomniana klasyfikacja ma na celu dostarczać wiedzy na temat tego, jak dużo informacji pozwalających ocenić profil bezpieczeństwa leku jest dostępnych. W dużym stopniu rolę odgrywa czas, jaki upłynął od wprowadzenia leku do obrotu oraz powszechność jego stosowania przez pacjentów.

Tabela I. Istotne klinicznie interakcje lekowe kwasu acetylosalicylowego w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego [3]

Table I. Clinically significant drug interactions of acetylsalicylic acid based on the characteristics of the medicinal product [3]

Lek	Mechanizm interakcji	Skutki kliniczne	Zalecenia
metotreksat w dawce 15 mg/tydzień	1.zmniejszony klirens nerkowy metotreksatu 2.wypieranie przez kwas acetylosalicylowy metotreksatu z połączeń białkowych	nasilenie mielotoksycznego działania metotreksatu	przeciwwskazany
metotreksat w dawce poniżej 15 mg/tydzień	1.zmniejszony klirens nerkowy metotreksatu 2.wypieranie metotreksatu z połączeń białkowych	nasilenie mielotoksycznego działania metotreksatu	zachowanie ostrożności kontrola morfologii
ibuprofen	nieznany	osłabienie przeciwplatekcyjnego działania małych dawek kwasu acetylosalicylowego	zachowanie ostrożności kliniczne następstwa interakcji w przypadku doraźnego podawania ibuprofenu są mało prawdopodobne
Pochodne kumaryny, heparyny	1.wypieranie z połączeń białkowych 2.właściwości antyagregacyjne kwasu acetylosalicylowego	zwiększone ryzyko wydłużenia czasu krwawienia i krwotoków	zachowanie ostrożności profilaktyczne stosowanie IPP

NLPZ	synergizm działania	uszkodzenia błony śluzowej żołądka i dwunastnicy krwawienia z przewodu pokarmowego działanie nefrotoksyczne	zachowanie ostrożności profilaktyczne stosowanie IPP
benzbromaron, probenecyd	konkurencja w procesie wydalania kwasu moczowego przez kanaliki nerkowe	osłabienie działania leków zwiększających wydalanie kwasu moczowego	zachowanie ostrożności u pacjentów z dną moczową
digoksyna	zmniejszone wydalanie digoksyny przez nerki	wzrost stężenia digoksyny w osoczu	zachowanie ostrożności kontrola stężenia digoksyny w surowicy, kontrola EKG
insulina, pochodne sulfonilomocznika	wypieranie z połączeń białkowych	nasilenie hipoglikemizującego działania	zachowanie ostrożności kontrola glikemii redukcja dawek leków hipoglikemizujących
leki moczopędne	zmniejszona filtracja kłębuszkowa na skutek hamowania syntezy prostaglandyn w nerkach	zatrzymanie wody i sodu w organizmie- osłabienie działania moczopędnego nasilenie ototoksycznego działania furosemidu	zachowanie ostrożności regularna kontrola masy ciała kontrola laryngologiczna
GKS systemowe z wyjątkiem hydrokortyzonu w terapii zastępczej w chorobie Addisona		zwiększone ryzyko wystąpienia choroby wrzodowej żołądka i lub dwunastnicy, krwawienia z przewodu pokarmowego zmniejszenie stężenia kwasu acetylosalicylowego w trakcie korytkoterapii i wzrost ryzyka przedawkowania kwasu acetylosalicylowego po zakończeniu przyjmowania GKS	zachowanie ostrożności profilaktyczne stosowanie IPP
inhibitory konwertyazy angiotensyny (IKA)	Zmniejszenie filtracji kłębuszkowej wynikające z hamowania syntezy prostaglandyn o właściwościach naczyniorozszerzających	osłabienie działania hipotensyjnego IKA przy stosowaniu kwasu acetylosalicylowego w dawkach 3g/d	zachowanie ostrożności rozważenie intensyfikacji terapii hipotensyjnej, systematyczna kontrola RR
kwas walproinowy	1.wypieranie z połączeń białkowych 2.synergiczne antyagregacyjne działanie leków	wzrost ryzyka toksyczności kwasu walproinowego nasilenie działania antyagregacyjnego kwasu acetylosalicylowego	zachowanie ostrożności kontrola stężenia kwasu walproinowego w surowicy

Tabela II. Kategorie leków w oparciu o ilość dostępnych informacji dotyczących profilu ich bezpieczeństwa [4]

Table II. Drug categories based on the amount of information available about their safety profile [4]

Kategoria	Interpretacja
Dobrze ustalone	Leki, które są powszechnie stosowane od minimum 20 lat. W ich przypadku istnieje małe prawdopodobieństwo wystąpienia dotychczas nieznanymi działań niepożądanych.
Ustalone	Leki, których profil bezpieczeństwa był badany i jest dobrze znany, natomiast nie spełniają kryteriów pozwalających je przyporządkować do kategorii pierwszej.
Wymagające ustalenia	Leki od 2 lat dopuszczone do obrotu lub zarejestrowane w celu leczenia określonej jednostki chorobowej. W ich przypadku istnieje konieczność systematycznego zbierania informacji na temat profilu bezpieczeństwa w codziennej praktyce klinicznej.
Ograniczone ustalenia	Leki, na temat których profilu bezpieczeństwa niewiele wiadomo, natomiast korzyści wynikające z ich stosowania mogą przewyższać ewentualne ryzyko np. leki sieroce.

Kwas acetylosalicylowy bez wątpliwa wpisuje się do kategorii pierwszej. Od momentu wprowadzenia na rynek w 1899 r kwas acetylosalicylowy jest jednym z najczęściej i najdłużej stosowanych leków na całym świecie. Popularność jego rosła stopniowo w pierwszej połowie XX wieku, między innymi za sprawą znacznej skuteczności leku w trakcie pandemii grypy „hiszpanki” w 1918 roku. Po zarejestrowaniu paracetamolu w 1956 i ibuprofenu w 1969 znaczenie kwasu acetylosalicylowego jako leku przeciwbólowego i przeciwgorączkowego istotnie się zmniejszyło. Liczne randomizowane badania prowadzone w latach 60.–80. ugruntowały na nowo pozycję kwasu acetylosalicylowego, tym razem jako środka zmniejszającego częstość występowania incydentów sercowo-naczyniowych (S-N) poprzez hamowanie agregacji płytek krwi [5-8].

Sprzedż kwasu acetylosalicylowego w ostatnich dekadach XX wieku istotnie wzrosła i pozostaje na tym poziomie do dnia dzisiejszego. Szeroko stosowany jest przede wszystkim w leczeniu miażdżycy tętnic wieńcowych, mózgowych i obwodowych. W metaanalizie 16 badań obejmujących około 17 000 osób wykazano istotną redukcją poważnych zdarzeń S-N (zawału serca, udaru mózgu i zgonu z przyczyn S-N) sięgającą nawet 25% u pacjentów leczonych kwasem acetylosalicylowym [8]. Szwedzkie badania SALT udowodniło podobną skuteczność dawki 75 mg kwasu acetylosalicylowego w prewencji wtórnej udaru niedokrwiennego z niższym odsetkiem działań niepożądanych pod postacią krwawień, głównie z przewodu pokarmowego [9].

Wielokierunkowe mechanizmy działania kwasu acetylosalicylowego

Kwas acetylosalicylowy jako jedyny lek z grupy NLPZ jest nieodwracalnym inhibitorem cyklooksygenazy (COX) poprzez acetylację reszty serynowej (w pozycji 530 COX-1, 516 COX-2) [10,11]. Cyklooksygenaza występuje w postaci dwóch izoform: COX-1 i COX-2.

Pierwsza z nich, COX-1 tzw. konstytutywna ulega stałej ekspresji w retikulum endoplazmatycznym większości komórek, włączając płytki krwi, komórki ściany naczyniowej, błony śluzowej żołądka, nabłonka nerek. Katalizuje ona reakcję utleniania kwasu arachidynowego do cyklicznych prostaglandyn (PGG₂, PGH₂), które są źródłem tromboksanu A₂ (TXA₂) w płytkach krwi, prostacykliny (PGI₂) w śródbłonku i prostaglandyn w błonie śluzowej żołądka.

Za najistotniejsze efekty działania COX-1 uznaje się syntezę tromboksanu w płytkach, wzrost przepływu krwi przez nerki i żołądek w odpowiedzi na działanie czynników naczyniokurczących. Dlatego też przewód pokarmowy i nerki stają się głównym miejscem działań niepożądanych, uwarunkowanych wpływem leków hamujących aktywność COX-1, niezależnie od sposobu ich podawania [10].

Ekspresja COX-2 tzw. indukowalnej istotnie wzrasta w stanach zapalnych w odpowiedzi na endotoksyny bakteryjne, czynniki wzrostu, cytokiny, rodniki tlenowe. Dodatkowo jest ona odpowiedzialna za syntezę reniny, wytwarzanie PGI₂, implantację zapłodnionej komórki jajowej, rozwój struktur układu nerwowego. Stałą aktywność COX-2 wykazano w mózgu, komórkach śródbłonka naczyniowego, nerkach, płytkach krwi, blaszkach miażdżycowych [10].

Wykazano, że supresja 90% aktywności COX-1 w płytkach hamuje zależną od TXA₂ agregację płytek [11-13]. Efekt ten widoczny jest już przy niskich dawkach kwasu acetylosalicylowego, nawet przy 40mg/d. i względnie szybko po doustnym zażyciu leku w wyniku zadziałania kwasu acetylosalicylowego na płytki już w krążeniu wrotnym [14]. Mimo, że okres półtrwania (t_{1/2}) kwasu acetylosalicylowego jest bardzo krótki (15-20 min), to płytki krwi pozbawione jądra komórkowego nie mogą syntetyzować nowego enzymu i krążą przez kilka dni (zazwyczaj 7-10) z upośledzoną zdolnością do produkcji TXA₂ [13]. Tłumaczy to obniżenie zdolności płytek do agregacji przez wiele dni po zastosowaniu kwasu acetylosalicylowego.

Należy podkreślić, że kwas acetylosalicylowy nie wpływa na aktywację i agregację płytek wywołaną przez innych agonistów takich jak: kolagen, trombina, adenozynodifosforan (ADP), siły ścinające [13]. Fakt ten jest bardzo przydatny w praktyce klinicznej w rozpoznawaniu rzekomej aspirynooporności. Prawidłowa agregacja płytek krwi pod wpływem kwasu arachidynowego i zahamowanie jej po zastosowaniu kwasu acetylosalicylowego może stanowić dowód, że pacjent nie przestrzega zaleceń lekarskich.

Kwas acetylosalicylowy poprzez acetylację COX hamuje nie tylko syntezę prozakrzepowego TXA₂ ale także PGI₂ o przeciwstawnych właściwościach [15]. Inhibicja produkcji PGI₂ przez kwas acetylosalicylowy nie ma jednak znaczenia klinicznego. Komórki śródbłonka naczyniowego, w przeciwieństwie do bezjądrzastych płytek krwi mogą bowiem odnowić pulę COX-1 i zregenerować PGI₂ w ciągu kilku godzin po

podaniu kwasu acetylosalicylowego. Dodatkowo acetylacja płytkowej COX-1 zachodzi w krążeniu wrotnym [14]. Kwas acetylosalicylowy po przejściu przez wątrobę ulega deacetylacji, a powstały kwas salicylowy jest pozbawiony wpływu na śródbłonkową COX-1.

Zahamowanie syntezy TXA₂ nie tylko wpływa na adhezję i agregację płytek krwi ale także ogranicza degranulację płytek oraz uwalnianie czynników wzrostu, cytokin.

Kwas acetylosalicylowy jest 170 razy silniejszym inhibitorem COX-1 w porównaniu do COX-2. Dlatego aby uzyskać efekt przeciwpłytkowy, przeciwbólowy, przeciwgorączkowy potrzebne są dawki znacznie wyższe (300-500 mg/d.) od dawek przeciwplatek (30-100 mg/d.) [13].

Znane są także inne korzystne właściwości kwasu acetylosalicylowego u pacjentów z chorobą wieńcową. Kwas ten w małych dawkach zmniejsza o około 30% tempo powstawania trombin na powierzchni płytek, a dodatkowo poprzez zmianę struktury trombin zwiększa szybkość lizy skrzepu [13,16], aktywuje konstytutywną syntezę tlenku azotu (NO) oraz indukuje syntezę ferrytyny [17]. Innymi postulowanymi mechanizmami działania kwasu acetylosalicylowego są: zmniejszenie ekspresji czynnika tkankowego (TF), acetylacja fibrynogenu, zwiększone uwalnianie t-PA [13,18].

Niezmiernie interesujące są właściwości przeciwmiażdżycowe niskich dawek kwasu acetylosalicylowego. Podanie myszom pozbawionym receptora dla lipoprotein LDL, kwasu acetylosalicylowego w dawce odpowiadającej 80 mg/d. u dorosłego człowieka, powodowało spadek stężeń cząsteczki adhezji międzykomórkowej typu 1 (VCAM-1), białka chemotaktycznego dla monocytów typu 1 (MCP-1), czynnika martwicy nowotworów alfa (TNF-alfa) i interleukiny 12 (IL-12) w surowicy, redukowało ekspresję jądrowego czynnika kappaB, zmniejszało zawartość makrofagów w blaszkach miażdżycowych oraz hamowało powstawanie nowych blaszek miażdżycowych, bez wpływu na profil lipidowy [19]. Istnieją również doniesienia o metabolicznych korzyściach odnoszonych ze stosowania kwasu acetylosalicylowego, takich jak: zmniejszenie stężenia wolnych kwasów tłuszczowych, 3-hydroksymaślanu, glukozy, cholesterolu [19]

Właściwości farmakokinetyczne kwasu acetylosalicylowego

Szybkość wchłaniania kwasu acetylosalicylowego i czas osiągnięcia maksymalnego stężenia w surowicy (C_{max}) zależy od rodzaju tabletki (powlekania bądź niepewlekania) oraz od tego czy zostanie rozgryziona czy połknięta. Podczas połknięcia tabletek niepewlekanych największe stężenie kwasu acetylosalicylowego w osoczu odnotowuje się po 30-40 minutach od przyjęcia leku, natomiast w przypadku form powlekanych szczytowe stężenia osiąga się w ciągu 3-4 godzin [3,20,21].

Żucie/rozgryzienie tabletki wpływa na rozpoczęcie wchłaniania już w śluzówce jamy ustnej, co skutkuje szybszym hamowaniem funkcji płytek. Ma to największe znaczenie w przebiegu ostrych zespołów wieńcowych (OZW), kiedy przede wszystkim zaleca się tabletki niepewlekane z dawką kwasu acetylosalicylowego – 300 mg [22].

W terapii przewlekłej np. choroby wieńcowej szybkość wchłaniania nie odgrywa już tak istotnej roli. Ważniejszy staje się wówczas aspekt bezpieczeństwa terapii i lepszą opcją terapeutyczną wydaje się stosowanie tabletek powlekanych (dojelitowych) z małą zawartością kwasu acetylosalicylowego – 75 mg [3]. Przypuszcza się, że niewielkie dawki kwasu acetylosalicylowego w tabletkach posiadających otoczkę, która zapobiega uwolnieniu substancji czynnej w żołądku, wytwarzają w krążeniu wrotnym stężenia, wystarczające do zahamowania COX-1 w płytkach, podczas gdy małe stężenia w krążeniu obwodowym zabezpieczają przed zbyt silnym zahamowaniem syntezy prostacykliny w ścianie naczyniowej oraz przed działaniami niepożądanymi [14]. Obecność otoczki nie zmniejsza skuteczności terapii, powodując jednocześnie mniej działań niepożądanych [3,21]. Tabletki dojelitowe należy przyjmować po posiłku i połykać w całości. Należy jednak pamiętać, że w świeżym zawału serca lub przy podejrzeniu świeżego zawału serca tabletki powlekane mogą być stosowane, gdy nie jest dostępny kwas acetylosalicylowy w tabletkach niepewlekanych. W takiej sytuacji należy je dokładnie rozgryźć aby uzyskać szybkie wchłanianie [3].

Po wchłonięciu kwas acetylosalicylowy jest szybko metabolizowany do kwasu salicylowego, który ulega szybkiej dystrybucji w całym organizmie. Biodostępność kwasu acetylosalicylowego wynosi około 40-50%. Hamowanie agregacji płytek zależy przede wszystkim od niezmienionej cząsteczki kwasu

acetylosalicylowego. Kwas salicylowy wiąże się z białkami w 90% i eliminowany jest częściowo jako związek niezmienny, częściowo pod postacią metabolitów, głównie przez nerki. Okres półtrwania we krwi wynosi około 15 minut, natomiast okres półtrwania powstającego kwasu salicylowego po małych dawkach kwasu acetylosalicylowego wynosi 2-3 godziny. Okres półtrwania wzrasta wraz z przyjętą dawką, w przypadku dawki toksycznej może wynosić nawet 15-20 godzin [21].

Wskazanie kliniczne

Prewencja pierwotna

W prewencji pierwotnej, przy różnych wskazaniach efekty stosowania kwasu acetylosalicylowego są graniczne, odnotowano nieistotny wpływ na zawał i zgon S-N, natomiast istotnie zwiększa się ryzyko powikłań krwotocznych (tabela III) [23]. W badaniu *Antithrombotic Trialists' Collaboration* wykazano redukcję ryzyka z 0,57% do 0,51%/rok wystąpienia poważnych zdarzeń naczyniowych, jednak częstość poważnych krwawień z przewodu pokarmowego i pozaczaskowych wzrosła o 0,03%/rocznie [24]. Ryzyko śmiertelności naczyniowej nie uległo zmianie wskutek leczenia kwasem acetylosalicylowym. W japońskim badaniu randomizacji poddano pacjentów w wieku 60–85 lat z nadciśnieniem tętniczym, dyslipidemią lub cukrzycą do grupy otrzymującej kwas acetylosalicylowy w dawce 100 mg lub placebo [25]. Częstość występowania 5-letniego, skumulowanego, pierwotnego punktu końcowego (zgon z przyczyn S-N) nie różniła się istotnie między grupami. Leczenie za pomocą kwasu acetylosalicylowego wiązało się jednak z istotnie wyższym ryzykiem krwawienia pozaczasko-

wego, wymagającego przetoczeń krwi lub hospitalizacji ($p = 0,004$). Ze względu na niekorzystny bilans korzyści i ryzyka obecnie nie zaleca się przyjmowania kwasu acetylosalicylowego w ramach prewencji pierwotnej [26] (tabela IV). Rekomendacje powyższe odnoszą się także do pacjentów u których jedynym czynnikiem ryzyka S-N jest nadciśnienie tętnicze lub cukrzyca.

Prewencja wtórna

Kwas acetylosalicylowy jest najlepiej przebadanym lekiem w długoterminowej prewencji po zawałe mięśnia sercowego, udarze mózgu, miażdżycy tętnic obwodowych (PAD). W metaanalizie *Antithrombotic Trialists' Collaboration*, wykazano, że leczenie kwasem acetylosalicylowym wiązało się z poważnymi zdarzeniami naczyniowymi u 6,7% pacjentów/rok vs. 8,2% w grupie kontrolnej. Ryzyko udaru mózgu wynosiło 2,08%/rok vs. 2,59% ($p = 0,002$), a zdarzeń wieńcowych – 4,3%/rok vs. 5,3% ($p = 0,0001$) [24]. Kwas acetylosalicylowy powodował zmniejszenie śmiertelności ogólnej o 10%. Lekiem przeciwpłytkowym wyłącznie zalecanym do końca życia pacjenta po przebytym zawałe serca jest kwas acetylosalicylowy [24] – tabela IV. W badaniu RISC leczenie kwasem acetylosalicylowym w dawce 75 mg/d. powodowało zmniejszenie częstości występowania ciężkiej dławicy wymagającej wykonania koronarografii o 40% w okresie 3 miesięcy (10,8% v. 18,1%) oraz o 29% w okresie 12 miesięcy (20,8% v. 29,2%) [36]. Warto również podkreślić, że w żadnych dostępnych badaniach klinicznych nie potwierdzono zasadności stosowania prasugrelu i tikagreloru u pacjentów ze stabilną chorobą wieńcową [27] – tabela IV. Na podstawie wyników badań CURE [32], TRITONA [33], PLATO [34] wyka-

Tabela III. Wpływ terapii kwasem acetylosalicylowym na ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych i krwawień w prewencji pierwotnej [23]

Table III. The impact of acetylsalicylic acid therapy on the risk of cardiovascular events and bleeding in primary prevention [23]

Zdarzenie	Liczba badań	Kwas acetylosalicylowy	kontrola	RR (95% CI)
MACE	13	2392/54487	2505/52827	0,90 (0,85-0,95)
MI	14	1258/54675	1388/53011	0,86 (0,75-0,98)
Udar	13	867/54371	855/52961	0,95 (0,87-1,05)
Zgony ogółem	13	2329/54627	2334/52961	0,94 (0,89-0,99)
Zgony z przyczyn S-N	13	933/54627	855/52961	1,04 (0,86-1,25)
Udar krwotoczny	9	113/42999	79/41350	1,34(1,01-1,79)
Poważne krwawienia	12	522/54439	329/52722	1,55(1,35-1,78)

Tabela IV. Zalecenia stosowania kwasu acetylosalicylowego w prewencji chorób sercowo-naczyniowych wg Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego – ESC 2016 [26]

Table IV. Recommendations for the use of acetylsalicylic acid in the prevention of cardiovascular diseases by the European Society of Cardiology – ES 2016 [26]

Wskazania	Klasa zaleceń	Poziom zaleceń
Nie zaleca się stosowania leków przeciwplatek u osób bez chorób S-N z powodu zwiększonego ryzyka krwawień [24]	III	B
U pacjentów z mózgowymi incydentami niedokrwiennymi o pochodzeniu innym niż zatorowość sercowopodochodna nie zaleca się stosowania leczenia przeciwkrzepliwego [24]	III	B
U pacjentów ze stabilną chorobą naczyń wieńcowych (CAD) nie zaleca się stosowania prasugrelu. U pacjentów ze stabilną CAD i bez OZW w wywiadzie nie zaleca się stosowania tikagreloru [27]	III	B
U chorych po niekardiogennym udarze niedokrwiennym lub TIA zaleca się stosowanie kwasu acetylosalicylowego w monoterapii lub w skojarzeniu z dipirydamolem lub klopidogrelu w monoterapii [28-30]	I	A
W przewlekłym okresie choroby wieńcowej (>12 miesięcy) po zawale serca kwas acetylosalicylowy jest zalecany [24]	I	A
Kwas acetylosalicylowy wraz z inhibitorem P2Y12 może być rozważony do stosowania dłużej niż 12 miesięcy, po starannej ocenie ryzyka niedokrwienia i krwawienia u pacjenta [27,31]	IIb	A
W OZW kwas acetylosalicylowy wraz z inhibitorem P2Y12 powinien być stosowany przez 12 miesięcy, jeśli nie ma przeciwwskazań takich jak nadmierne ryzyko krwawienia [32-34]	I	A

zono, że po przebytych OZW standardem terapii jest skojarzenie kwasu acetylosalicylowego z innym lekiem przeciwplatekowym: klopidogrelem, tikagrelalem lub prasugrelem przez okres 12 miesięcy.

Korzyści ze stosowania kwasu acetylosalicylowego u pacjentów z zawałem serca z uniesieniem odcinka ST (STEMI) wykazano po raz pierwszy w badaniu ISIS-2 [36]. Do 1 z 4 grup losowo przydzielono 17 187 pacjentów w ciągu 24 godzin (mediana 5 godzin) od początku wystąpienia objawów. W poszczególnych grupach zastosowano: kwas acetylosalicylowy w dawce 160 mg/d. przez 1 miesiąc, 1-godzinny dożylny wlew 1,5 miliona jednostek streptokinazy, oba leki lub podawano placebo. Terapia kwasem acetylosalicylowym w porównaniu z przyjmowaniem placebo wiązała się z istotną redukcją śmiertelności sercowo-naczyniowej w 5. tygodniu obserwacji o 23% oraz zmniejszeniem ryzyka ponownego zawału serca i udaru mózgu o 50%. Leczenie samą streptokinazą redukowało śmiertelność S-N o 25% w porównaniu z placebo, podczas gdy analiza łącznej terapii kwasem acetylosalicylowym i streptokinazą wykazała efekt addytywny – względne zmniejszenie ryzyka o 42% w porównaniu z placebo.

Zgodnie z najnowszymi wytycznymi ESC dotyczącymi postępowania w ostrym zawałe serca STEMI z 2017 roku zalecaną nasycającą jednoraz-

ową dawką doustną kwasu acetylosalicylowego jest 150-300 mg, a podtrzymującą przewlekle 75-100 mg/d. [37]. Dostępnych jest niewiele danych klinicznych na temat optymalnego dawkowania dożylnego. Biorąc pod uwagę fakt, że dostępność biologiczna kwasu acetylosalicylowego po podaniu p.o. wynosi 50%, dawka dożylna odpowiadająca dawce p.o. to 75-150 mg. Należy nadmienić iż w Polsce nie jest dostępna postać dożylna omawianego leku.

U chorych po niekardiogennym udarze niedokrwiennym lub przemijającym ataku niedokrwiennym (TIA) istnieje możliwość wyboru jednej z trzech terapii: a) kwas acetylosalicylowy w monoterapii, b) kwas acetylosalicylowy w skojarzeniu z dipirydamolem, c) klopidogrel w monoterapii [28-30] – tabela IV. W ostrej fazie niedokrwienia mózgu kwas acetylosalicylowy powodował redukcję ryzyka nowych zdarzeń naczyniowych w ciągu 2-4 tygodni, zapobiegając 4 nawrotom udaru mózgu i 5 zgonom naczyniowym na 1000 leczonych pacjentów [38].

Miażdżycy tętnic obwodowych Choroba tętnic szyjnych

Według zaleceń ESC z 2017 [39] długoterminowe leczenia małą dawką kwasu acetylosalicylowego (75-100 mg/d.) należy rozważyć u pacjentów z bezob-

Tabela V. Zalecenia stosowania kwasu acetylosalicylowego w prewencji miażdżycy tętnic obwodowych wg Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego – ESC 2017 [39]

Table V. Recommendations for the use of acetylsalicylic acid in the prevention of peripheral atherosclerosis according to the European Society of Cardiology – ESC 2017 [39]

Wskazania	Klasa zaleceń	Poziom zaleceń
Choroba tętnic szyjnych		
U pacjentów z objawowym zwężeniem tętnicy szyjnej zaleca się długoterminowe SAPT [25]	I	A
DAPT (kwas acetylosalicylowy i kłopidogrel) zaleca się przez co najmniej miesiąc po stentowaniu tętnicy szyjnej [43]	I	B
U pacjentów z bezobjawowym zwężeniem tętnicy szyjnej > 50% należy rozważyć długoterminowe leczenie przeciwplatek (zwykle małą dawką kwasu acetylosalicylowego), jeżeli ryzyko krwawienia jest małe	IIa	C
Choroba tętnic kończyn dolnych		
U objawowych pacjentów zaleca się długoterminowe SAPT [9,42]	I	A
Długoterminowe SAPT zaleca się u wszystkich pacjentów poddanych rewaskularyzacji [46]	I	C
SAPT zaleca się po operacji pomostowania poniżej pachwiny [46]	I	A
U pacjentów wymagających leczenia przeciwplatekowego kłopidogrel można preferować w stosunku do kwasu acetylosalicylowego [9,42]	IIb	B
Po implantacji stentu poniżej pachwiny należy rozważyć DAPT (kwas acetylosalicylowy i kłopidogrel) przez co najmniej miesiąc	IIa	C
Po pomostowaniu poniżej kolana z użyciem pomostu z sztucznego materiału można rozważyć DAPT (kwas acetylosalicylowy i kłopidogrel) [48]	IIb	B
Ze względu na brak udowodnionych korzyści leczenie przeciwplatekowe nie jest rutynowo wskazane u pacjentów z izolowaną bezobjawową LEAD [44,45]	III	A

SAPT-pojedyncza terapia przeciwplatekowa; DAPT-podwójna terapia przeciwplatekowa; LEAD-miażdżycowa choroba tętnic kończyn dolnych

jawowym zwężeniem tętnicy szyjnej >50% (IIa C) [8], natomiast u pacjentów objawowych takie postępowanie jest bezwzględnie zalecane (IA) [8, 40] – tabela V. U pacjentów nietolerujących kwas acetylosalicylowy alternatywnym lekiem jest kłopidogrel (75 mg/d.) [41]. Podwójną terapię przeciwplatekową (kwas acetylosalicylowy i kłopidogrel) zaleca się przez co najmniej 4 tygodnie po stentowaniu tętnicy szyjnej [42].

Choroba tętnic kończyn dolnych

Nieco inaczej przedstawiają się wytyczne stosowania kwasu acetylosalicylowego u pacjentów z miażdżycową chorobą tętnic kończyn dolnych (LEAD) tabela V. W dwóch próbach klinicznych, jednej w populacji ogólnej (z ABI < 0,95) [43] i drugiej u chorych na cukrzycę (z ABI < 1,0) [44], nie stwierdzono korzyści ze stosowania kwasu acetylosalicylowego w subklinicznej LEAD.

W objawowej LEAD najsilniejsze dowody przemawiające za tym, że kwas acetylosalicylowy chroni przed MACE (łącznie zawały serca i udary mózgu nieprowadzące do zgonu oraz zgonu z przyczyn

CV), pochodzą z metaanalizy *Antithrombotic Trialists Collaboration* [8]. U ponad 6000 chorych z chromaniem przestankowym kwas acetylosalicylowy spowodował istotne zmniejszenie częstości występowania MACE w porównaniu z grupą kontrolną (6,4% vs. 7,9%). W przeprowadzonej *post hoc* analizie danych z badania CAPRIE stwierdzono, że po 3 latach kłopidogrel miał przewagę nad kwasem acetylosalicylowym w podgrupie pacjentów z jawną klinicznie LEAD (n = 6452), powodując istotne zmniejszenie śmiertelności z przyczyn S-N i częstości występowania MACE (HR 0,78; 95% CI 0,65–0,93), z podobną korzyścią w podgrupie pacjentów z LEAD i cukrzycą [41]. W wytycznych podkreślono, że u pacjentów wymagających leczenia przeciwplatekowego kłopidogrel można preferować ale nie bezwzględnie zalecać w stosunku do kwasu acetylosalicylowego (tabela V – klasa zaleceń IIb, poziom wiarygodności – B) [39]. Z punktu widzenia praktycznego lek ten powinno się rozważyć w przypadku nietolerancji kwasu acetylosalicylowego. Nie istnieją żadne wątpliwości co do stosowania pojedynczej terapii

Tabela VI. Zalecenia stosowania kwasu acetylosalicylowego w leczeniu zastawkowych wad serca wg Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego – ESC 2017 [48]

Table VI. Recommendations for the use of acetylsalicylic acid in the treatment of valvular heart disease according to the European Society of Cardiology – ESC 2017 [48]

Wskazania	Klasa zaleceń	Poziom zaleceń
Protezy mechaniczne		
Należy rozważyć dołączenie małej dawki kwasu acetylosalicylowego (75-100 mg/d.) do VKA po epizodzie zakrzepowo-zatorowym, do którego doszło mimo adekwatnej wartości INR	IIa	C
Można rozważyć dołączenie małej dawki kwasu acetylosalicylowego (75-100 mg/d.) w przypadku współwystępowania miażdżycy	IIb	C
Protezy biologiczne		
Należy rozważyć małą dawkę kwasu acetylosalicylowego (75-100 mg/d.) w okresie pierwszych 3 miesięcy po chirurgicznym wszczepieniu biologicznej protezy aortalnej lub po operacji aorty z zaoszczędzeniem zastawki aortalnej	IIa	C
Należy rozważyć podwójną terapię przeciwplatekową w okresie pierwszych 3-6 miesięcy po TAVI, z następczą dożywną terapią jednym lekiem przeciwplatekowym u pacjentów, którzy nie wymagają doustnego leczenia przeciwzakrzepowego z innych powodów	IIa	C
Można rozważyć pojedynczą terapię przeciwplatekową po TAVI w przypadku wysokiego ryzyka krwawienia	IIb	C

przeciwplatekowej po operacji pomostowania poniżej pachwiny (IA) [45].

Jak dotąd nie ma danych dowodzących przewagi dwuplatekowej terapii- DAPT (z użyciem kłopidogrelu) nad samym kwasem acetylosalicylowym pod względem zmniejszania częstości występowania incydentów S-N u pacjentów z LEAD [39,46]. DAPT należy rozważyć przez co najmniej 1 miesiąc po implantacji stentu poniżej pachwiny [39] oraz można rozważyć po pomostowaniu poniżej kolana z użyciem pomostu z sztucznego materiału [39,47].

Zastawkowe wady serca

Terapia kwasem acetylosalicylowym w małych dawkach znalazła się w najnowszych wytycznych postępowania u pacjentów po zabiegach operacyjnych na zastawkach serca (tabela VI), [48]. Obecnie stosowanie kwasu acetylosalicylowego jest preferowane jako alternatywa dla leczenia przeciwzakrzepowego u pacjentów z chirurgicznie wszczepioną protezą biologiczną w ujście aortalne. Połączenie małej dawki kwasu acetylosalicylowego i kłopidogrelu jest powszechnie stosowane we wczesnym okresie po TAVI, z następczą terapią jednym lekiem u pacjentów, u których nie istnieją inne wskazania do doustnego leczenia przeciwzakrzepowego [49]. Najnowsze dane wskazują, że pojedyncza terapia przeciwplatekowa może się charakteryzować lepszym profilem bezpieczeństwa

w porównaniu z terapią podwójną po TAVI [50]. W przypadku zaś protez mechanicznych dołączenie do VKA małej dawki kwasu acetylosalicylowego należy rozważyć po epizodzie zakrzepowo-zatorowym, do którego doszło pomimo adekwatnej wartości INR oraz można rozważyć w przypadku współwystępowania miażdżycy [48] – tabela VI.

Żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa

U pacjentów z idiopatyczną żylną chorobą zakrzepowo-zatorową (ŻChZT) ryzyko nawrotu zakrzepicy dramatycznie wzrasta po przerwaniu leczenia antykoagulacyjnego [51]. Uważa się, że w ciągu 10 lat u około 50% chorych następuje nawrót choroby. Do czynników zwiększających ryzyko zalicza się: płeć męską, BMI ≥ 30 kg/m², podwyższone stężenia D-dimerów, zespół pozakrzepowy.

U pacjentów z umiarkowanym ryzykiem nawrotu (z co najmniej 1 czynnikiem ryzyka) po zakończeniu 3-6-miesięcznej terapii przeciwkrzepliwej zaleca się przewlekłe przyjmowanie kwasu acetylosalicylowego w małej dawce.

Tabela VII. Wpływ leczenia przeciwkrzepliowego na nawroty zakrzepicy i duże krwawienia u pacjentów z idiopatyczną żylną chorobą zakrzepowo-zatorową [51]

Table VII. Effect of anticoagulant therapy on recurrent thrombosis and major bleeding in patients with idiopathic venous thromboembolism [51]

Lek	Nawrót ŻChZZ	Duże krwawienia
VKA	0,12 (0,09-0,38)	2,63 (1,02-6,76)
Apiksaban	0,18 (0,11-0,28)	0,38 (0,08-1,68)
Rywaroksaban	0,18 (0,08-0,38)	8,94 (0,48-166,41)
Dabigatran	0,13 (0,06-0,30)	4,83 (0,23-100,83)
Kwas acetylosalicylowy	0,68 (0,51-0,90)	1,24(0,46-3,33)

Działania niepożądane kwasu acetylosalicylowego

Jednymi z najpoważniejszych działań niepożądanych stosowania kwasu acetylosalicylowego są dolegliwości żołądkowo-jelitowe, najczęściej spowodowane nadżerkami i 2 x większe ryzyko krwawienia z przewodu pokarmowego. Ryzyko krwawienia zależy przede wszystkim od dawki kwasu acetylosalicylowego i zwiększa się 2,3-krotnie przy dawce 75 mg/d., 3,2-krotnie przy dawce 150 mg/d. oraz 3,9-krotnie przy dawce 300 mg/d. [52]. Główną przyczyną powyższych objawów ubocznych jest hamowanie przez kwas acetylosalicylowy syntezy prostaglandyn, które odpowiadają za ochronę błony śluzowej żołądka, stymulują syntezę śluzu, dwuwęglanów, poprawiają przepływ krwi w błonie śluzowej przewodu pokarmowego. Szkodliwe, miejscowe działanie kwasu acetylosalicylowego, bezpośrednio na błonę śluzową żołądka, jest znacznie mniejsze niż działanie poprzez blokowanie syntezy prostaglandyn. Nie ma żadnych dowodów na korzystne działanie w tym aspekcie tabletek kwasu acetylosalicylowego z dodatkiem glicyny. Taka postać leku nie została wymieniona w żadnych z wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego [26,37,39,48].

Skutecznymi jedynymi sposobami ograniczenia DNL z przewodu pokarmowego jest zastosowanie najmniejszej skutecznej dawki kwasu acetylosalicylowego w zależności od wskazania (tabela VIII) oraz włączenie dodatkowo inhibitora pompy protonowej (IPP) u pacjentów z wysokim ryzykiem krwawienia [37]. Taki schemat postępowania umożliwia gojenie nadżerek śluzówki w górnych odcinkach przewodu pokarmowego, nawet przy dalszym kontynuowaniu terapii kwasem acetylosalicylowym. Wśród przeciwwskazań do stosowania kwasu acetylosalicylowego

wymienia się: czynną chorobą wrzodową żołądka i (lub) dwunastnicy, stany zapalne lub krwawienia z przewodu pokarmowego lub innych narządów (np. w ośrodkowym układzie nerwowym) [3,22]. U pacjentów ze zwiększoną skłonnością do krwawień (hemofilia, niedobór witaminy K) zastosowanie kwasu acetylosalicylowego należy rozważyć, uwzględniając stosunek ryzyka do korzyści. Kwas acetylosalicylowy, nawet w małych dawkach, hamuje wydalanie kwasu moczowego, czego skutkiem mogą być napady dny moczowej [3,22].

Nadwrażliwość na kwas acetylosalicylowy występuje u 0,3% populacji ujawnia się najczęściej jako astma aspirynozależna (stwierdzana u 5–10% astmatyków), nieżyt nosa, przewlekła (samoistna) pokrzywka lub obrzęki naczyń [3,22]. Objawy nadwrażliwości mogą wystąpić w ciągu 3 godzin od chwili przyjęcia kwasu acetylosalicylowego. Należy jednak pamiętać, że większość działań niepożądanych i związanych z tym ostrzeżeń dotyczy kwasu acetylosalicylowego stosowanego w dużych dawkach od 1 g do 3 g. Istnieje małe prawdopodobieństwo ich wystąpienia przy doraźnym zastosowaniu kwasu acetylosalicylowego w dawce 300mg w zawale serca [3,22]. Przypuszcza się, że przyczyną zwiększonej wrażliwości na kwas acetylosalicylowy są najczęściej reakcje krzyżowe między COX-1 a innymi, mniej swoistymi NLPZ [53]. Rzadziej, mechanizm nadwrażliwości na kwas acetylosalicylowy jest kojarzony z wytwarzaniem przeciwciał klasy IgE swoistych względem leku (odczyny skórne, pokrzywka, bardzo rzadko reakcje anafilaktyczne). Molekularne mechanizmy nadwrażliwości na kwas acetylosalicylowy pozostają nie do końca wyjaśnione. Wiadomo jednak, że istotna jest w tej chorobie rola leukotrienów, wytwarzanych w szlaku przemian katalizowanych przez 5-lipooksygenazę. Jedynym sposobem

zapobiegania tego rodzaju działaniom niepożądanym jest unikanie kwasu acetylosalicylowego u pacjentów z udokumentowaną nadwrażliwością na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą, na inne NLPZ przebiegającą z takimi objawami jak: skurcz oskrzeli, zapalenie błony śluzowej nosa, wstrząs. Ze względu na ryzyko wystąpienia zespołu Reye'a nie należy stosować kwasu acetylosalicylowego u dzieci i młodzieży w wieku do 16 lat w przebiegu [3,22]

Niekorzystne interakcje lekowe kwasu acetylosalicylowego (tabela I) dotyczą wysokich dawek leki od 1 g do 3 g na dobę i należy pamiętać, że wystąpienie tych reakcji jest mało prawdopodobne przy stosowaniu małych dawek kwasu acetylosalicylowego [3,22].

Tabela VIII. Najmniejsze skuteczne dawki kwasu acetylosalicylowego w różnych sytuacjach klinicznych [8]

Table VIII. The lowest effective doses of acetylsalicylic acid in various clinical situations [8]

Wskazanie kliniczne	Najmniejsza dobową dawkę kwasu acetylosalicylowego (mg)
TIA lub udar niedokrwienny	50
Nadciśnienie tętnicze u mężczyzn z wysokim ryzykiem S-N	75
Stabilna choroba wieńcowa	75
Niestabilna choroba wieńcowa	75
Istotne zwężenie tętnicy szyjnej	75
Czerwienica	100
Ostry zespół wieńcowy	160

Podsumowanie

Minimalizowanie ryzyka wystąpienia niepożądanych reakcji, stanowi podstawę bezpiecznego stosowania leków. Logiczne jest, że powinno się unikać przyjmowania produktów leczniczych w sytuacjach, gdy ryzyko działań niepożądanych jest zwiększone i przeważa na korzyściami, które mogą wynikać z terapii. W przypadku stosowania kwasu acetylosalicylowego w prewencji wtórnej istotna redukcja zdarzeń sercowo-naczyniowych przewyższa ryzyko krwawień. Właściwości przeciwplateletowe kwasu acetylosalicylowego nie zwiększają się wraz ze wzrostem dawkowania, zatem stosowanie kwasu acetylosalicylowego w najniższych osiągalnych dawkach tj. 75 mg/d. wydaje się w pełni uzasadnione. Jedynym odstępstwem od tej zasady jest jednorazowe przyjęcie kwasu acetylosalicylowego w dawce 300 mg w przebiegu świeżego zawału serca.

Konflikt interesów / Conflict of interest

Brak/None

Adres do korespondencji / Correspondence address

✉ Marlena Broncel

Klinika Chorób Wewnętrznych i Farmakologii
Klinicznej, Uniwersytet Medyczny w Łodzi
ul. Pomorska 251; 92-213 Łódź

☎ (+48 42) 251 60 03

✉ marlena.broncel@umed.lodz.pl

Piśmiennictwo / References

- Olivier P, Boulbes O, Tubery M et al. Assessing the feasibility of using an adverse drug reaction preventability scale in clinical practice: a study in a French emergency department. *Drug Saf.* 2002;25(10):35-44.
- Mehta SR, Bassand JP, Chrolavicius S, et al. CURRENT-OASIS 7 Investigators. Dose comparisons of clopidogrel and aspirin in acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2010;363:930-42.
- Charakterystyka produktu leczniczego ACARD 75mg, tabletki dojelitowe.
- Farmakopea Polska V. Praca zbiorowa. Warszawa 1990, wydanie V.
- Craven LL. Prevention of coronary and cerebral thrombosis. *Miss Valley Med J.* 1956;78:213-5.
- Gibson PC. Aspirin in the treatment of vascular diseases. *Lancet.* 1949;2:1172-4.
- Craven LL. Acetylsalicylic acid, possible preventive of coronary thrombosis. *Ann West Med Surg.* 1950;4:95.
- Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomized trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ.* 2002;324:71-86.

9. The Salt Collaborative Group. Swedish Aspirin Low-dose Trial (SALT) of 75 mg aspirin as secondary prophylaxis after cerebrovascular ischaemic events. *Lancet*. 1991;338:1345-9.
10. Simmons D, Botting R, Hla T. Cyclooxygenase isozymes: the biology of prostaglandin synthesis and inhibition. *Pharmacol Rev*. 2004;56:387-437.
11. Awtry E, Loscalzo J. Aspirin. *Circulation*. 2000;101:1206-18.
12. Poloński L, Wasilewski J, Gąsior M. Leczenie przeciwplateletowe. W: Opolski G, Filipiak KJ, Poloński L (red.). *Ostre zespoły wieńcowe*. Wrocław: Wydawnictwo Medyczne Urban & Partner; 2002. str. 154–163.
13. Undas A, Brummel-Ziedins KE, Mann KG. Antithrombotic properties of aspirin and resistance to aspirin: beyond strictly antiplatelet actions. *Blood*. 2007;109:2285-92.
14. Pedersen AK, FitzGerald GA. Dose-related kinetics of aspirin. Presystemic acetylation of platelet cyclooxygenase. *N Engl J Med*. 1984;311:1206-11.
15. Jaffe EA, Weksler BB. Recovery of endothelial cell prostacyclin production after inhibition by low doses of aspirin. *J Clin Invest*. 1979;63:532-5.
16. Szczeklik A, Krzanowski M, Gora P, et al. Antiplatelet drugs and generation of thrombin in clotting blood. *Blood*. 1992;80:2006-11.
17. Lopez-Farre A, Caramelo C, Esteban A, et al. Effects of aspirin on platelet-neutrophil interactions. Role of nitric oxide and endothelin-1. *Circulation*. 1995;91:2080-8.
18. Bjornsson TD, Schneider DE, Berger HJr. Aspirin acetylates fibrinogen and enhances fibrinolysis. Fibrinolytic effect is independent of changes in plasminogen activator levels. *J Pharmacol Exp Ther*. 1989;250:154-61.
19. Cyrus T, Sung S, Zhao L et al. Effect of low-dose aspirin on vascular inflammation, plaque stability, and atherogenesis in low-density lipoprotein receptor-deficient mice. *Circulation*. 2002;106:1282-7.
20. Cox D, Maree AO, Dooley M, et al. Effect of enteric coating on antiplatelet activity of low-dose aspirin in healthy volunteers. *Stroke*. 2006;37:2153-8.
21. Benedek IH, Joshi AS, Pieniaszek HJ, et al. Variability in the pharmacokinetics and pharmacodynamics of low dose aspirin in healthy male volunteers. *J Clin Pharmacol*. 1995;35:1181-6.
22. Charakterystyka Produktu Leczniczego ACARD 300mg, tabletki.
23. Xie M, Shan Z, Zhang Y, et al. Aspirin for primary prevention of cardiovascular events: meta-analysis of randomized controlled trials and subgroup analysis by sex and diabetes status. *PLoS One*. 2014;9:e90286.
24. Antithrombotic Trialists' Collaboration, Baigent C, Blackwell L, et al. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet*. 2009;373:1849-60.
25. Ikeda Y, Shimada K, Teramoto T, et al. Low-dose aspirin for primary prevention of cardiovascular events in Japanese patients 60 years or older with atherosclerotic risk factors: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2014;312:2510-20.
26. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Kardiol Pol*. 2016;74:821-936.
27. Bonaca MP, Bhatt DL, Cohen M, et al. Long-term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2015;372:1791-800.
28. De Schryver EL, Algra A, van Gijn J. Dipyridamole for preventing stroke and other vascular events in patients with vascular disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;3:CD001820.
29. Sacco RL, Diener HC, Yusuf S et al. Aspirin and extended-release dipyridamole versus clopidogrel for recurrent stroke. *N Engl J Med*. 2008;359:1238-51.
30. Farrell B, Godwin J, Richards S, et al. The United Kingdom transient ischaemic attack (UK-TIA) aspirin trial: final results. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1991;54:1044-54.
31. Mauri L, Kereiakes DJ, Yeh RW, et al. Twelve or 30 months of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stents. *N Engl J Med*. 2014;371:2155-66.
32. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR et al. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med*. 2001;345:494-502.
33. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2007;357:2001-15.
34. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2009;361:1045-57.
35. The RISC Group. Risk of myocardial infarction and death during treatment with low dose aspirin and intravenous heparin in men with unstable coronary artery disease. *Lancet*. 1990;336:827-30.
36. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. *Lancet*. 1988;332:349-60.
37. Ibanez B, James S, Agewall S, et al. Wytyczne ESC dotyczące postępowania w ostrym zawale serca z uniesieniem odcinka ST w 2017 roku. *Kardiol Pol*. 2018;76:229-313.
38. Chen ZM, Sandercock P, Pan HC, et al. Indications for early aspirin use in acute ischemic stroke: a combined analysis of 40 000 randomized patients from the Chinese Acute Stroke Trial and the International Stroke Trial. On behalf of the CAST and IST collaborative groups. *Stroke*. 2000;31:1240-9.

39. Aboyans V, Ricco JB, Bartelink ML, et al. Wytoczne ESC dotyczące rozpoznawania i leczenia chorób tętnic obwodowych w 2017 roku, przygotowane we współpracy z ESVS. *Kardiol Pol.* 2017;75:1065-160.
40. Diener HC, Sacco RL, Yusuf S, et al. Prevention Regimen for Effectively Avoiding Second Strokes (PROFESS) study group, PROFESS Study Group. Aspirin and extended-release dipyridamole versus clopidogrel for recurrent stroke. *N Engl J Med.* 2008;359:1238-51.
41. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. *Lancet.* 1996;348:1329-39.
42. McKevitt FM, Randall MS, Cleveland TJ, et al. The benefits of combined anti-platelet treatment in carotid artery stenting. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2005;29(5):522-7.
43. Fowkes FG, Price JF, Stewart MCW, et al. Aspirin for Asymptomatic Atherosclerosis Trialists. Aspirin for prevention of cardiovascular events in a general population screened for a low ankle brachial index: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2010;303:841-8.
44. Belch J, MacCuish A, Campbell I, et al. The prevention of progression of arterial disease and diabetes (POPADAD) trial: factorial randomised placebo controlled trial of aspirin and antioxidants in patients with diabetes and asymptomatic peripheral arterial disease. *BMJ.* 2008;337:a1840.
45. Bedenis R, Lethaby A, Maxwell H, et al. Antiplatelet agents for preventing thrombosis after peripheral arterial bypass surgery. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015(2):CD000535.
46. Schmit K, Dolor RJ, Jones WS, et al. Comparative effectiveness review of antiplatelet agents in peripheral artery disease. *J Am Heart Assoc.* 2014;3(6):e001330.
47. Belch JFF, Dormandy J, Biasi GM, et al. Results of the randomized, placebo-controlled clopidogrel and acetylsalicylic acid in bypass surgery for peripheral arterial disease (CASPAR) trial. *J Vasc Surg.* 2010;52(4):825-33.
48. Falk V, Bax JJ, De Bonis M, et al. Wytoczne ESC/EACTS dotyczące leczenia zastawkowych wad serca w 2017 roku. *Kardiol Pol.* 2018;76:1-62.
49. Vavuranakis M, Siasos G, Zografos T, et al. Dual or single antiplatelet therapy after transcatheter aortic valve implantation? A systematic review and meta-analysis. *Atherosclerosis.* 2016;22:4596-603.
50. Chakravarty T, Søndergaard L, Friedman J, et al. RESOLVE, SAVORY Investigators. Subclinical leaflet thrombosis in surgical and transcatheter bioprosthetic aortic valves: an observational study. *Lancet.* 2017;389:2383-92.
51. Wakefield TW, Obi AT, Henke PK. An Aspirin a Day to Keep the Clots Away Can Aspirin Prevent Recurrent Thrombosis in Extended Treatment for Venous Thromboembolism? *Circulation.* 2014;130:1031-3.
52. Szymański FM, Filipiak KJ, Krasieński Z, et al. Jaką dawkę kwasu acetylosalicylowego należy stosować w codziennej praktyce klinicznej? Wielodyscyplinarne stanowisko ekspertów. *Choroby Serca i Naczyn.* 2016;3:147-58.
53. Smolik S, Węglan L. Aspiryna-115 lat po odkryciu. *Ann Acad Med Siles.* 2013;67:67-73.