

## Dostosowanie do terapii przeciwplatekowej ze szczególnym uwzględnieniem kwasu acetylosalicylowego a ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych u pacjentów starszych

### *The adjustment of antiplatelet therapy using acetylsalicylic acid and the risk of cardiovascular complications in elderly patients*

Małgorzata Mierzejewska, Marcin Grabowski

I Katedra i Klinika Kardiologii, Uniwersyteckie Centrum Kliniczne, Warszawski Uniwersytet Medyczny

#### Streszczenie

Kwas acetylosalicylowy jest jednym z najczęściej przepisywanych leków na świecie, jako że globalnie przyjmuje go ponad 50 milionów osób. Według badań, podawany w niskich dawkach (ang. *low-dose aspirin*; LDA) w równie dużym stopniu chroni przed poważnymi zdarzeniami sercowo-naczyniowymi, jak podawany w większej dawce, gwarantując niższe ryzyko wystąpienia skutków ubocznych. Duża liczba pacjentów pomimo terapii przeciwplatekowej doświadcza nawracających zdarzeń sercowo-naczyniowych i przypuszcza się, że może to być związane z występowaniem zróznicowanej reakcji na tego rodzaju terapię. Indywidualne podejście do terapii pacjenta pozwoli na istotne zmniejszenie prawdopodobieństwa nawracania poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych. (*Farm Współ 2019; 12: 158-161*)

*Słowa kluczowe: kwas acetylosalicylowy, ASA, terapia przeciwplatekowa, powikłania sercowo-naczyniowe, aspirynooporność, dostosowanie terapii*

#### Abstract

Acetylsalicylic acid is one of the most commonly prescribed drugs in the world, taken by over 50 million people globally. According to studies, low-dose aspirin (LDA) guarantees a lower risk of adverse effects, while protecting from major cardiovascular events as effectively as when given at a higher dose. Despite antiplatelet therapy, large number of patients still experience recurrent cardiovascular events, probably associated with an individual response to this type of therapy. Individual approach to patient therapy will significantly reduce the likelihood of recurrence of major cardiovascular events. (*Farm Współ 2019; 12: 158-161*)

*Keywords: aspirin, acetylsalicylic acid, antiplatelet therapy, aspirin resistance, cardiovascular events, therapy adjustment*

Kwas acetylosalicylowy jest jednym z najczęściej przepisywanych leków na świecie, jako że globalnie przyjmuje go ponad 50 milionów osób [1]. Podawany w niskich dawkach (ang. *low-dose aspirin*; LDA) jest stosowany w terapii zapobiegającej zawałowi serca – szacuje się, że zmniejsza on ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych o 12% stosowany jako prewencja pierwotna, czyli zapobiegając tym zdarzeniom a o 18% stosowany jako prewencja wtórna, czyli redukując wpływ obecnych chorób sercowo-naczyniowych [1,2]. Terapia przeciwplatekowa jest także podstawą leczenia pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym i pacjentów,

który przeszli zabieg przezskórnej interwencji wieńcowej z implantacją stentu. Ponadto zastosowanie dwóch leków, kwasu acetylosalicylowego i kłopidogrelu, wiąże się z poprawą długoterminowych wyników klinicznych w przypadku profilaktyki wtórnej skierowanej przeciwko incydentom zakrzepowym, zwłaszcza istotnej po ostrych zespołach wieńcowych i inwazyjnym leczeniu choroby wieńcowej [3].

Duża liczba pacjentów, pomimo terapii przeciwplatekowej, doświadcza nawracających zdarzeń sercowo-naczyniowych – po części może się to wiązać z niestosowaniem się do regularnego przyjmowania

leków, ale pojawia się coraz więcej dowodów na występowanie zróżnicowanej reakcji na tego rodzaju terapię. Pacjenci, u których reaktywność płytek jest większa są znacznie częściej narażeni na kolejne zdarzenia niedokrwienne [3].

Zróżnicowana reakcja płytek krwi na terapię może się wiązać z czynnikami wewnętrznymi, takimi jak metabolizm, zmienność genetyczna, obecność czynników ryzyka sercowo-naczyniowego (cukrzyca typu 2, palenie papierosów, dyslipidemia) czy z czynnikami zewnętrznymi od leków takimi jak dawka czy interakcje z innymi przyjmowanymi lekami [3].

### Kwas acetylosalicylowy (ASA)

Kwas acetylosalicylowy został po raz pierwszy zsyntetyzowany przez Felixa Hoffmanna w 1897 roku poprzez modyfikację kwasu salicylowego i wprowadzony na rynek pod nazwą „aspiryna” [4]. Jest on kwasem słabym, ulegającym całkowitemu wchłonięciu w górnym odcinku przewodu pokarmowego, a następnie jest hydrolizowany do kwasu salicylowego [1]. Działanie ASA polega przede wszystkim na zablokowaniu produkcji tromboksanu (TX), poprzez inaktywację cyklooksygenazy-1. Zachodzi tu nieodwracalna acetylowanie seryny w miejscu 529, która pozwala na inhibicję produkcji tromboksanu przez cały okres życia płytki krwi [1,3].

Prawie od połowy wieku ASA jest stosowany jako terapia przeciwplatekowa pierwszego rzutu - wskazaniami do terapii są przede wszystkim profilaktyka pierwotna ostrych zespołów wieńcowych, profilaktyka wtórna ostrych incydentów wieńcowych i mózgowych takich jak zawał serca, niestabilna choroba wieńcowa oraz udar niedokrwienny mózgu [4,5]. Jest on także stosowany, wraz z kłopidogrelem, po przebytych zabiegach kardiologii inwazyjnej i w celu zapobiegania incydentom zakrzepowo-zatorowym [3,4].

ASA w dawkach od 75 mg do 325 mg jest stosowany jako lek przeciwplatekowy, natomiast większe dawki mają już działanie przeciwbólowe i przeciwgorączkowe. Najmniejszą skuteczną dawką w przypadku ostrego zawału serca i udaru jest dawka 160 mg, natomiast u chorych po przebytych udarach niedokrwiennym mózgu, przemijających atakach niedokrwiennych, u chorych z wysokim ryzykiem incydentów sercowo-naczyniowych oraz stabilną lub niestabilną chorobą wieńcową zalecane jest stosowanie jak najmniejszej skutecznej dawki (50-75 mg) [4,5].

Inaktywacja cyklooksygenazy-1 powoduje też

zablokowanie produkcji prostaglandyn, które są niezwykle istotne dla ochrony komórek błony śluzowej żołądka [5]. Przy takim powtarzającym się czynnikiem drażniącym jak działanie ASA mogą powstawać rozległe zmiany, prowadzące do procesów zapalnych i wrzodów trawiennych [6]. Według badań, kwas acetylosalicylowy podawany w niskich dawkach (< 100 mg) w równie istotnym stopniu chroni przed poważnymi zdarzeniami sercowo-naczyniowymi, jak podawany w większej dawce, gwarantując niższe ryzyko wystąpienia powyższych skutków ubocznych [1]. Dzięki zmniejszeniu dawki ASA do 75 mg po uprzednim przyjmowaniu dawki 300 mg, ryzyko krwawienia zostaje zmniejszone o około 30% [4].

O skuteczności ASA świadczy wiele badań, ale czy jest ona niepodważalna? Coraz częściej wspomina się o zjawisku oporności na ASA, tak zwanego *aspirin resistance*, które można rozpatrywać pod trzema względami:

- farmakologicznym, spowodowanym niecałkowitym wchłonięciem się leku czy szybszym jego rozkładem w porównaniu do wchłonięcia,
- klinicznym, charakteryzującym się nawracającymi incydentami sercowo-naczyniowymi, takimi jak zawał serca czy udar, pomimo profilaktyki ASA,
- laboratoryjnym, czyli niewystarczającym zahamowaniem produkcji tromboksanu i tym samym niezahamowaniem aktywności płytek krwi [5].

Trudno jest właściwie zdefiniować aspirynooporność – zależnie od tego, co jest jej przyczyną można brać pod uwagę indywidualną nadreaktywność płytek, znacznie szybsze metabolizowanie leku czy szybszą produkcję nowych płytek przez szpik kostny. Należy pamiętać, że blokując ten jeden szlak aktywacji płytek, pozostałe szlaki pozostają niezahamowane [5].

Do zidentyfikowania rzeczywistej oporności na kwas acetylosalicylowy u pacjentów stosujących się do zaleceń można użyć takich testów jak pomiar osocznego tromboksanu B2 (TXB2), który świadczy o aktywności innych szlaków pomimo właściwej terapii ASA [5].

Odpowiedź na terapię ASA poniżej optymalnego poziomu może być skutkiem wystąpienia interakcji z innymi lekami – np. niesteroidowe leki przeciwzapalne (NPLZ), osłabiają wpływ kwasu acetylosalicylowego na reakcję inaktywacji cyklooksygenazy-1. Jednoczesne przyjmowanie ASA i NPLZ istotnie zwiększa ryzyko powikłań [3].

Zaproponowano, że zwiększenie dawki ASA może przełamać „oporność”, jednakże nie ma jednoznacznych dowodów na to, że mogłoby się to wiązać z lepszymi wynikami klinicznymi – z drugiej strony większa dawka ASA jest skorelowana z większą możliwością wystąpienia krwawienia [3].

W niektórych przypadkach jednak okazuje się, że to nieregularne przyjmowanie leków jest podłożem nieskutecznej terapii przeciwplatek. Długoterminowa terapia ASA jest najczęściej nieprzestrzegana albo nawet przerywana już w pierwszym roku terapii przez starszych pacjentów po przebytych zawałach czy udarach, borykających się z zaburzeniami pamięci lub depresją. Innymi przyczynami nieprzestrzegania zaleceń mogą być uporczywe działania niepożądane ze strony układu pokarmowego, czyli podrażnienie błony śluzowej żołądka [5].

Zaprzestanie kontynuowania długoterminowej terapii ASA u pacjentów może wiązać się z ponad 30% ryzykiem wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych, nawet gdy pacjenci nie są po przebytej operacji czy nie występują u nich krwawienia [7].

### Ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych

Zaprzestanie terapii ASA jest związane ze zwiększonym ryzykiem powikłań sercowo-naczyniowych i zwiększoną śmiertelnością, zwłaszcza w okresie tuż po jej zaprzestaniu [1,7]. Wykazano w grupie pacjentów po przebytych w ostatnim czasie zawałach mięśnia sercowego, że już 10-20% z nich zaprzestało regularnego przyjmowania leków w pierwszych trzech latach po tym incydencie. Co więcej, w metaanalizie uwzględniającej dziesięć badań dotyczących prewencyjnej terapii przeciwplatek stwierdzono niestosowanie się pacjentów do zaleceń pomiędzy 12% a 52% [7,8].

Jak wspomniano wyżej, do niestosowania do zaleceń przyczyniają się takie czynniki jak zaburzenia pamięci, występowanie skutków ubocznych w postaci komplikacji w obszarze układu pokarmowego, a także długa lista leków obecnie przyjmowanych przez pacjenta tzw. polipragmazja [1,9]. Ponadto podczas przyjmowania ASA przez dłuższy czas zaobserwowano możliwość częściowej utraty tak efektywnego działania przeciwplatekowego jak na początku terapii [9]. Sundt et al [7] zaobserwowali, że pacjenci regularnie przyjmujący kwas acetylosalicylowy mieli najniższe ryzyko wystąpienia powikłań sercowo-naczyniowych, podczas gdy ryzyko wynosiło 37% u pacjentów, którzy zaprzestali terapii. Pacjenci starsi

i z przebytymi zdarzeniami sercowo-naczyniowymi byli znacznie bardziej narażeni na ich nawrót.

Zaprzestanie terapii ASA było również związane ze zwiększonym ryzykiem innych powikłań sercowo-naczyniowych wynoszącym 10% w przeciwieństwie do pacjentów stosujących się do zaleceń [7].

Pacjenci, którzy faktycznie wykazują niewystarczającą odpowiedź na terapię mogą stanowić mały odsetek osób, u których występują powikłania sercowo-naczyniowe pomimo przyjmowania ASA. Tantry et al [10] w badaniu wśród 223 pacjentów z chorobą niedokrwienną serca zaobserwowali, że jedynie u ośmiu pacjentów wystąpiła aspirynooporność, z czego siedmiu nie stosowało się do zaleceń – ostatecznie tylko jeden pacjent wykazał się opornością na ASA.

### Podsumowanie

Ze względu na różnorodność i możliwości terapii sercowo-naczyniowej należy ją właściwie dostosować do pacjenta ze względu na schorzenia sercowo-naczyniowe, z którymi się boryka lub którym można zapobiec. Należy też brać pod uwagę kwestie indywidualnej odpowiedzi na daną substancję – metabolizm, zmienność genetyczną czy zmniejszoną biodostępność dla danego pacjenta, zachowując przy tym równowagę pomiędzy skutecznością, np. właściwą inhibicją funkcji płytek, a bezpieczeństwem terapii, np. jak najmniejszym ryzykiem krwawienia.

Różne szlaki prowadzące do aktywacji płytek oraz kaskady krzepnięcia składają się na trudność właściwego dostosowania terapii – należy wziąć to pod uwagę zanim zostanie ona uznana za nieskuteczną – jak i to, czy pacjenci właściwie się stosują do zaleceń.

Rolą lekarzy praktyków jest też edukacja pacjentów na temat tego jak istotne jest przestrzeganie zaleceń terapii, jako że nieregularne przyjmowanie leków odbiera się niekiedy jako fałszywa „oporność” na daną substancję. Pacjenci, którzy zaprzestają terapii przeciwplatekowej, zwłaszcza w przypadku ASA, są dwa razy bardziej narażeni na możliwość wystąpienia powikłań sercowo-naczyniowych w ciągu 30 dni w porównaniu do osób, które nie są leczone przeciwplatekowo [3].

Badanie funkcji płytek krwi poprzez testy takie jak pomiar osocznego TXB2 czy PFA-100 są proponowane raczej jako narzędzia do badań naukowych aniżeli do użycia w praktyce klinicznej [3].

Konflikt interesów / Conflict of interest  
Brak/None

Adres do korespondencji / Correspondence address  
✉ Marcin Grabowski  
I Katedra i Klinika Kardiologii, Uniwersyteckie  
Centrum Kliniczne  
Warszawski Uniwersytet Medyczny  
02-097 Warszawa, ul. Banacha 1a  
☎ (+48 22) 599 29 58  
✉ marcin.grabowski@wum.edu.pl

### Piśmiennictwo / References

1. Navaratnam K, Alfirevic Z, Pirmohamed M, et al. How important is aspirin adherence when evaluating effectiveness of low-dose aspirin? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2017 Dec;219:1-9. doi: 10.1016/j.ejogrb.2017.10.004. Epub 2017 Oct 3. Primary, secondary and tertiary prevention. [www.iwh.on.ca](http://www.iwh.on.ca) April 2015.
2. Primary, secondary and tertiary prevention. [www.iwh.on.ca](http://www.iwh.on.ca) April 2015
3. Angiolillo DJ, Suryadevara S, Capranzano P, et al. Antiplatelet Drug Response Variability and the Role of Platelet Function Testing: A Practical Guide for Interventional Cardiologists. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2009 Jan 1;73(1):1-14. doi: 10.1002/ccd.21782.
4. Burzyńska J, Gruchała M, Rynkiewicz A. Jak stosować leki przeciwplatekowe u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca lub ekwiwalentem wieńcowym? *Forum Medycyny Rodzinnej.* 2009;3(2):99-107.
5. Divani AA, Zantek ND, Borhani-Haghighi A, et al. Antiplatelet Therapy: Aspirin Resistance and All That Jazz! *Clin Appl Thromb Hemost.* 2013 Jan-Feb;19(1):5-18. doi: 10.1177/1076029612449197. Epub 2012 Jun 29.
6. Traczyk WZ, Andrzej Trzebski. *Fizjologia człowieka z elementami fizjologii stosowanej i klinicznej.* Wydanie III zmienione i uzupełnione. Warszawa: Wydawnictwo Lekarskie PZWL.
7. Sundström J, Hedberg J, Thuresson M, et al. Low-Dose Aspirin Discontinuation and Risk of Cardiovascular Events. *Circulation.* 2017;136(13):1183-92. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.028321.
8. Walter PN, Tsakiris DA, Romanens M, et al. Antiplatelet resistance in outpatients with monitored adherence. *Platelets.* 2014;25(7):532-8. doi: 10.3109/09537104.2013.845743. Epub 2013 Oct 31.
9. Shantsila E, Lip GYH. Aspirin resistance<sup>3</sup> or treatment non-compliance: Which is to blame for cardiovascular complications? *J Transl Med.* 2008; 6: 47. doi: 10.1186/1479-5876-6-47 Published online 2008 Aug 29.
10. Tantry US, Bliden KP, Gurbel PA. Overestimation of platelet aspirin resistance detection by thrombelastograph platelet mapping and validation by conventional aggregometry using arachidonic acid stimulation. *J Am Coll Cardiol.* 2005 Nov 1;46(9):1705-9. Epub 2005 Oct 10.