

Kontrowersje wokół stosowania kwasu acetylosalicylowego

A controversy around acetylsalicylic acid

Łukasz Kaszyński, Antoni Dondajewski, Tomasz Krajewski, Dominika Kozłowska,
Łukasz Matecki, Paweł Jankowski, Agnieszka Neumann-Podczaska

Pracownia Geriatrii, Katedra i Klinika Medycyny Paliatywnej, Uniwersytet Medyczny
im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu

Streszczenie

Artykuł przybliży problem stosowania kwasu acetylosalicylowego w codziennym życiu, jak i w praktyce klinicznej. W artykule zawarto informacje na temat kontrowersji wokół leku, który jest jednym z najdłużej stosowanych i najlepiej poznanym lekiem na świecie. Publikacja syntezuje wiele badań prowadzonych na całym świecie, w których badano działanie i korzyści stosowania kwasu acetylosalicylowego w różnych jednostkach chorobowych – profilaktyce incydentów sercowo-naczyniowych, leczeniu chorób nowotworowych, występowaniu zwyrodnienia plamki żółtej, cukrzycy i krwawień. Artykuł zawiera przegląd interakcji, które może wywoływać ASA z innymi lekami i preparatami ziołowymi. (Gerontol Pol 2020; 28; 165-174)

Słowa kluczowe: kwas acetylosalicylowy, kontrowersja

Abstract

The article describes the problem of acetylsalicylic acid in everyday life and clinical practice. It provides information on the controversy surrounding the drug, which is one of the longest used and the most widely known drug in the world. The publication synthesizes many worldwide scientific studies, which investigated the effects and benefits of acetylsalicylic acid in various conditions – the prevention of cardiovascular events, acute neoplastic diseases, the incidence of macular degeneration, diabetes and bleeding. The article provides an overview of publications on drug interactions of ASA with other drugs and herbal preparations. (Gerontol Pol 2020; 28; 165-174)

Keywords: acetylsalicylic acid, controversy

Wstęp

Zarys historyczny

Kwas acetylosalicylowy (ASA) jest jednym z najdłużej znanych leków w historii. Pierwsze wzmianki o stosowaniu salicylanów pochodzą z sumeryjskich tabliczek, jednak przypuszcza się, że mogły być używane znacznie wcześniej. Substancję tę w czasach Hipokratesa pozyskiwano z kory i liści wierzby, a sam „ojciec medycyny” polecał ją swoim pacjentom w charakterze środka leczniczego [1]. W pierwszej połowie XIX wieku opracowano technologię syntezy kwasu salicylowego na potrzeby przemysłu. Początkowo był stosowany jako antyseptyk w branży spożywczej, jednak szybko doceniono jego właściwości również w dziedzinach medycznych. Niestety czysty kwas acetylosalicylowy wy-

woływał dużo działań niepożądanych, jak np. podrażnienie śluzówki żołądka, dlatego rozpoczęto poszukiwania pochodnej tej substancji, która byłaby lepiej tolerowana [2]. Charles Gerhardt w 1853 roku po raz pierwszy opisał proces syntezy kwasu acetylosalicylowego, który okazał się być doskonałym zamiennikiem, jednak nie udało mu się uzyskać czystej formy oraz poznać budowy strukturalnej. W 1897 roku dokonał tego Felix Hofmann, pracownik niemieckiej firmy Bayer, a powstały ASA zyskał komercyjną nazwę Aspirin® [3]. Dwa lata później rozpoczęto masową produkcję tego leku i jest on wytwarzany do dnia dzisiejszego.

Mechanizm działania

Za właściwości przeciwplatekcyjne kwasu acetylosalicylowego odpowiada nieodwracalna inhibicja w trombo-

cytach cyklooksygenazy typu I (COX-1) na cały okres ich życia – 10 dni, dlatego mimo krótkiego czasu półtrwania związku w organizmie utrzymuje się działanie antyagregacyjne [2]. COX-1 odpowiada za syntezę tromboksanu A₂ (TXA₂). ASA trwale blokuje zarówno cyklooksygenazę typu I jak i II, ale jego powinowactwo do COX-1 jest 170-krotnie większe niż do COX-2. Zmiany w centrum aktywnym COX-1 uniemożliwiają wiązanie kwasu arachidonowego, natomiast w COX-2 powodują metabolizm kwasu arachidonowego do kwasu 15-R-hydroksy-eikozatetrenowego. W efekcie maleje synteza cyklicznych nadtlenków prostaglandyn (zależnych od kwasu arachidonowego), a będących prekursorami tromboksanu A₂ (TXA₂) w płytkach krwi oraz prostacykliny (PGI₂) w śródbłonku i prostaglandyn w błonie śluzowej żołądka. Śródbłonek ma możliwość odbudowania puli cyklooksygenazy, więc zahamowanie produkcji PGI₂ nie ma istotnego klinicznie znaczenia [4]. Spadek tromboksanu ma działanie antyagregacyjne, natomiast prostaglandyn (PGs) w ośrodkowym układzie nerwowym przeciwozapalne. Za działanie przeciwbólowe odpowiada spadek PGs, jednakowo w ośrodkowym jak i obwodowym układzie nerwowym [3]. W dużych dawkach ASA wzmacnia fibrynolizę oraz hamuje syntezę trombiny [4]. Za badania nad właściwościami kwasu acetylosalicylowego John Vane otrzymał w 1982 roku Nagrodę Nobla w dziedzinie medycyny [3].

Podstawowe zastosowanie

Kwas acetylosalicylowy należy do grupy niesterydowych leków przeciwzapalnych, dlatego na początku był stosowany jako środek przeciwbólowy, przeciwzapalny i przeciwagregacyjny. Działanie antyagregacyjne na płytce krwi było wtedy uznawane za negatywny skutek przyjmowania ASA, jednak w latach 70. XX wieku wysunięto hipotezę, że może on pozytywnie wpłynąć na uniknięcie powikłań miażdżycy takich jak np. zawał mięśnia sercowego [4,5]. Pięcioletnie badania Physicians' Health Study pozwoliły potwierdzić słuszność tego stwierdzenia [2]. Istotna jest dawka leku, 75-150 mg na dobę to podstawowa ilość stosowana w prewencji wtórnej zawału serca, udaru mózgu czy chorobie tętnic obwodowych. Przy stosowaniu większych stężeń znacznie rośnie znaczenie działań niepożądanych [5]. Kwas acetylosalicylowy stał się zdecydowanie najpopularniejszą substancją leczniczą w kardiologii. Powszechnie jest stosowany również w reumatologii czy neurologii. Czy to oznacza jednak, że jest to związek o cudownych właściwościach dla każdego? Zdecydowanie nie. Lista pacjentów, którym nie powinno się zalecać stosowania

ASA jest długa, a stałe stosowanie leku może nieść za sobą poważne konsekwencje.

Prewencja pierwotnych incydentów sercowo-naczyniowych

Prewencja pierwotna ma na celu ograniczenie zdarzeń sercowo-naczyniowych pacjentów, którzy wcześniej takich incydentów nie przeszli. Z punktu widzenia profilaktyki i kosztów leczenia pacjentów po przebytych incydentach CV, zapobieganie im byłoby najlepszą formą ochrony zdrowia pacjenta jak i budżetu NFZ, jednak pierwotna profilaktyka kwasem acetylosalicylowym budzi wiele wątpliwości. Badania przeprowadzone w 2009 roku przez Antithrombotic Trialists' Collaboration (ATT) o wpływie ASA w pierwotnej i wtórnej prewencji chorób sercowo-naczyniowych (cardiovascular disease – CVD) wykazało spadek ryzyka powikłań chorobowych z 0,57%/rok do 0,51%/rok, lecz również wzrost częstości krwawień pozaczaszkowych (w tym z przewodu pokarmowego) o 0,03%/rok, jednak ogólne ryzyko śmiertelności nie zmieniło się [6], co może skłaniać do zastanowienia się nad wprowadzeniem kwasu acetylosalicylowego jako pierwotnej prewencji chorób sercowo-naczyniowych. W badaniu HOT (Hypertension Optimal Treatment) polegającym na odnalezieniu optymalnego stopnia obniżenia ciśnienia rozkurczowego u osób z nadciśnieniem tętniczym w celu obniżenia ryzyka zdarzenia sercowo-naczyniowego, dodatkowo zbadano wpływ profilaktyki ASA u osób z ww. jednostką chorobową. Grupę 18 790 osób z 26 krajów (średnia wieku 61,5) podzielono na trzy grupy w zależności od wyniku ciśnienia rozkurczowego, każdej grupie podawano jako leczenie podstawowe felodypiną. Grupie 9399 osób losowo przydzielono 75mg/dobę kwasu acetylosalicylowego, a 9391 przydzielono placebo. Wyniki tego badania pokazały, że oprócz istotnego pozytywnego wpływu obniżenia ciśnienia rozkurczowego na powikłania nadciśnienia tętniczego, kwas acetylosalicylowy zmniejsza główne zdarzenia sercowo-naczyniowe o 15% (p = 0,03) oraz zmniejsza występowanie zawału mięśnia sercowego o 36% (p = 0,002). Nie stwierdzono wpływu na częstość śmiertelnych krwawień ani udarów mózgu, jednak częstość krwawień nieśmiertelnych wzrosła dwukrotnie [7]. Należy dodać, że podane dane pochodzą z badania przeprowadzonego w 1998 roku. Z tego względu, Amerykańska Organizacja zajmująca się promocją działań prewencyjnych w ochronie zdrowia USPSTF (United States Preventive Services Task Force) zaleca profilaktyczne stosowanie ASA u osób w grupie wiekowej 50-59 lat, u których ryzyko wystąpienia choroby układu sercowo-naczyniowego jest większe niż 10%, a tak-

że nie istnieje ryzyko wystąpienia krwawienia oraz że przewidywana długość ich życia jest przynajmniej 10 lat. Według USPSTF brak póki co danych klinicznych dotyczących osób spoza ww. grupy wiekowej, toteż każdemu pacjentowi przed podaniem ASA należy rozważyć korzyści przewyższające ryzyko wystąpienia krwawienia [3].

Wtórna prewencja incydentów sercowo-naczyniowych

Profilaktyczna podaż kwasu acetylosalicylowego jest jak najbardziej rekomendowana u osób przewlekle chorujących na miażdżycę tętnic mózgowych lub kończyn dolnych, ale także w trakcie trwania jak i po przebytym ostrym zespole wieńcowym, jak również u pacjentów po udarze niedokrwiennym, z migotaniem przedsionków, po pomostowaniu tętnic wieńcowych, po angioplastyce. Badanie International Study of Infract Survival 2 (ISIS-2) przeprowadzone na 17 187 pacjentach, u których zastosowano 162,5 mg ASA lub placebo w ciągu 24h od wystąpienia ostrego zespołu wieńcowego i kontynuowano podaż przez kolejne 35 dni wykazało istotny statystycznie spadek ryzyka śmierci naczyniowej o 23%, redukcje powtórnego zawału serca o 49%, zatoru o 28%, a udaru mózgu o 46% w porównaniu z placebo [5]. Opierając się na tym badaniu, jak i na wielu innych Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne w wytycznych z 2016 roku zaleca stosowanie wtórnej prewencji kwasem acetylosalicylowym u pacjentów z chorobą niedokrwienna serca, udarze mózgu, chorobą tętnic obwodowych, po przebytych zdarzeniach sercowo-naczyniowych, nie podaje jednak określonej dawki. Wytyczne American Heart Association (AHA) zalecają stosowanie ASA w dawce 75-162,5 mg/dobę u obu płci z rozpoznana chorobą wieńcowa oraz miażdżycą naczyń. Większe dawki nie redukowały istotnie ryzyka wystąpienia ponownie zdarzenia sercowo-naczyniowego, ale istotnie wzmacniały częstość krwawień [5].

Wpływ kwasu acetylosalicylowego na całkowitą śmiertelność zdrowych osób starszych

W latach 2010-2014 przeprowadzono badanie [8] na grupie 19114 osób starszych mieszkających w środowisku w Stanach Zjednoczonych oraz Australii. Osoby te były rekrutowane pod względem kryterium wieku – musiały mieć powyżej 70 lat oraz powyżej 65 lat w populacji Afroamerykanów oraz Latynosów; a także na podstawie kryterium stanu zdrowia – badani nie mogli

mieć objawów demencji lub takich, które wynikałyby ze schorzeń sercowo-naczyniowych, wszyscy uczestnicy byli osobami pełnosprawnymi.

Grupę kontrolną badania stanowiło 9589 osób, które otrzymały placebo, zaś grupę badawczą 9525 osób, które otrzymywały co dziennie 100mg ASA w postaci powlekanych tabletek. W trakcie 4,7 lat prowadzenia badania zmarło 1052 uczestników badania.

Większą ogólną śmiertelność zaobserwowano w grupie badawczej – 558 osób (5,9% badanych w grupie); w grupie kontrolnej wyniosła ona 494 osoby (5,2% badanych w grupie). Ryzyko względne śmierci w grupie przyjmującej aspirynę było 1,14 razy większe niż w grupie kontrolnej (przedział ufności 1.01-1.29)

Najczęstszą przyczyną śmierci badanych był nowotwór (49,6% wszystkich zgonów). W kontekście tej choroby większa śmiertelność także występowała w grupie osób przyjmujących ASA – 295 osób (3,1%), przy 227 osobach (2,3%) w grupie przyjmującej placebo. Ryzyko śmierci z przyczyn związanych z nowotworem w grupie badanej było 1,31 razy większe niż w grupie kontrolnej (przedział ufności 1,10-1,56)

Drugą co do częstości przyczyną zgonów były przyczyny takie jak sepsa, przewlekła choroba płuc, niewydolność serca lub demencja sklasyfikowane jako „inne” – stanowiły one (24,9% wszystkich zgonów). W grupie osób przyjmujących ASA ilość zgonów była większa – 140 osób zmarłych (1,5%), natomiast w grupie kontrolnej wyniosła 122 osoby (1,3%). Ryzyko śmierci w przypadku osób z grupy badawczej było 1,16 razy większe niż w przypadku osób z grupy kontrolnej (przedział ufności 0.91-1.46).

Kolejną co do częstości przyczyną śmierci pacjentów były choroby sercowo-naczyniowe oraz udar niedokrwienny (19,3% wszystkich zgonów). W tym przypadku więcej zgonów odnotowano w grupie przyjmującej placebo – 112 zgonów (1,2%) niż w grupie przyjmującej ASA – 91 zgonów (1,0%). Ryzyko zgonu w grupie badawczej było 0,82 razy mniejsze niż w przypadku grupy kontrolnej (przedział ufności 0,62-1,08).

Najrzadziej klasyfikowaną w badaniu przyczyną zgonów pacjentów był silny krwotok (także udar krwotoczny) – 5% wszystkich zgonów. Nieznacznie więcej odnotowano zgonów w populacji przyjmującej kwas acetylosalicylowy – 28 zgonów (0,3%) niż w populacji przyjmującej placebo – 25 zgonów (0,3%). Ryzyko śmierci w grupie badawczej było 1,13 razy większe niż w przypadku osób z grupy kontrolnej (przedział ufności 0,66-1,94).

W przypadku 12 osób nie dostarczono wystarczających informacji, by jednoznacznie określić przyczynę śmierci.

Badanie wykazało, że codzienne przyjmowanie 100 mg kwasu acetylosalicylowego powoduje u badanych zwiększenie ryzyka wystąpienia nowotworu w przeszłości. W przypadku zgonów sklasyfikowanych jako „inne” oraz spowodowanych przez silny krwotok duże rozbieżności w przedziale ufności, nie pozwalają na jednoznaczne stwierdzenie, czy codzienne przyjmowanie kwasu acetylosalicylowego wpływa na umieralność z tych przyczyn.

Zwyrodnienie plamki żółtej (AMD)

Autorzy z Blue Mountains Eye Study przeprowadzili piętnastoletnie badanie (1992-1994 do 2007-2009) [9] prospektywne na grupie 2389 Australijczyków, powyżej 49 roku życia. Spośród nich 257 osób (10,8%) regularnie (przynajmniej raz w tygodniu) przyjmowało ASA. W ciągu trwania badania u 63 spośród wszystkich badanych ujawniła się wysiękowa postać zwyrodnienia plamki żółtej (AMD).

Wykazano zależność pomiędzy częstością przyjmowania ASA a występowaniem wysiękowej postaci zwyrodnienia plamki żółtej. W populacji osób, które nie przyjmowały ASA utrzymywała się ona na poziomie 2,2%, w przypadku osób które deklarowały okazjonalne (rzadziej niż raz w tygodniu) zażywanie kwasu acetylosalicylowego 2,9%, zaś u osób które regularnie przyjmowały ASA¹ 5,8%.

Stwierdzono, że osoby przyjmujące ASA okazjonalnie mają 1,26 razy większe szanse zapadnięcia na wysiękową formę AMD bez względu na inne czynniki ryzyka (wiek, płeć, palenie papierosów). W przypadku osób przyjmujących ASA przynajmniej raz w tygodniu iloraz szans (OR) wynosił 2,37 również bez względu na inne czynniki ryzyka (wiek, płeć, palenie papierosów).

Nie wykazano wpływu kwasu acetylosalicylowego na występowanie formy suchej zwyrodnienia plamki żółtej.

W przypadku badań [10] The European Eye Study prowadzonych w latach 2000-2003 przebadano z kolei 4691 osób z 7 europejskich krajów.

Wyniki pokazały wzrost ilorazu szans (OR) zachorowania na wysiękową postać zwyrodnienia plamki żółtej 2,22 razy w przypadku osób przyjmujących ASA codziennie, bez względu na czynniki ryzyka takie jak wiek, płeć czy występowanie chorób sercowo-naczyniowych. W przypadku osób zażywających lek przynajmniej raz w tygodniu, ale rzadziej niż codziennie, iloraz szans wyniósł 1,41, bez względu na czynniki ryzyka takie jak wiek, płeć czy występowanie chorób sercowo-naczyniowych

W badaniu nie stwierdzono zależności pomiędzy przyjmowaniem ASA, a występowaniem zanikowej postaci zwyrodnienia plamki żółtej.

Wykazano ponadto związek pomiędzy codziennym przyjmowaniem ASA a występowaniem wczesnej postaci AMD 1 oraz 2 klasy. Nie wykazano takiej zależności w przypadku wczesnej postaci AMD klasy 3 (stopień 1 AMD definiowany jest jako miękkie, wyraźne druzy ($\geq 63 \mu\text{m}$) lub nieprawidłowości pigmentacyjne; stopień 2 – miękkie, niewyraźne druzy ($\geq 125 \mu\text{m}$) albo tylko druzy siatkowate lub miękkie, wyraźne druzy ($\geq 63 \mu\text{m}$) z nieprawidłowościami pigmentacyjnymi; stopień 3 – miękkie, niewyraźne druzy ($\geq 125 \mu\text{m}$) lub druzy siatkowate z nieprawidłowościami pigmentacyjnymi).

Ryzyko krwawień u pacjentów przyjmujących pojedynczą terapię przeciwplatekową podczas małych zabiegów chirurgicznych na przykładzie ekstrakcji zębów

W obecnych czasach, liczba pacjentów przyjmujących terapię przeciwplatekową wciąż wzrasta. Pacjenci w wieku podeszłym przyjmują zarówno, podwójną jak i pojedynczą terapię przeciwplatekową często do końca życia. Wskazania do stosowania w/w terapii oraz ich dawkowanie w ścisły sposób określa Europejska Rada Kardiologii [12]. Zalecenia te mówią, że np. w terapii przeciwplatekowej zakrzepicy należy stosować ASA w dawce 75-150 mg w połączeniu z kłopidogrelem w dawce 300-600 mg, przed zabiegiem angioplastyki tętnic wieńcowych należy stosować ASA w dawce 600 mg. Obawa przed nadmiernym krwawieniem podczas ekstrakcji zębów, musi ściśle uwzględniać ryzyko wystąpienia incydentów zakrzepowych w przypadku zaprzestania profilaktycznej terapii przeciwplatekowej, które mogą okazać się śmiertelne. Nasuwa się pytanie, na ile konieczne jest modyfikowanie terapii przeciwplatekowej w przypadku konieczności wykonania ekstrakcji zęba.

W 2016 roku została opublikowana praca przedstawiająca stanowisko kardiologów oraz dentystów, która dotyczyła postępowania u pacjentów leczonych przeciwzakrzepowo [13]. W kwestii ASA podaje konkretne wskazania, tj. stabilna choroba wieńcowa, ACS, stan po przebytym udarze niedokrwiennym mózgu, w tym przemijającym niedokrwienu mózgu, miażdżycy tętnic obwodowych. Wnioski, które są przytaczane w podsumowaniu jasno wskazują, iż jedynie w bardzo rzadkich przypadkach uzasadnione jest odstawienie ASA. Najczęściej w przypadku zarówno małych zabiegów stomatologicznych jak i rozległych operacji z zakresu chirurgii szczękowo-twarzowej stosowanie mono terapii przeciw-

¹ W Australii przepisana dawka dzienna aspiryny wynosi 150 mg.

płatkowej ASA, nie spowodowało nadmiernego krwawienia około-zabiegowego. Z kolei ryzyko ponownego zawału serca lub udaru mózgu wzrasta bardzo istotnie w przypadku zaprzestania terapii ASA.

W metaanalizie spróbowano znaleźć odpowiedź na pytanie, czy w porównaniu z grupą kontrolną, osoby przyjmujące terapię przeciwplatekową m.in. w postaci ASA w dawce terapeutycznej są narażone na nadmierne krwawienie natychmiastowe po ekstrakcji zęba [14]. W badaniu wzięły udział osoby będące na terapii przeciwplatekowej oraz osoby nieprzyjmujące terapii jako grupa kontrolna. Pacjenci zostali poddani zabiegowi ekstrakcji pojedynczego zęba w znieczuleniu miejscowym, z zastosowaniem lokalnej hemostazy, w postaci opatrunku uciskowego lub gąbek hemostatycznych.

Przedłużone krwawienie zostało zdefiniowane jako nieustające krwawienie, pomimo zastosowania 30 minutowej hemostazy miejscowej.

Metaanalizę oparto na 3 próbach badawczych. W sumie badaniem objęto 2673 pacjentów, zarówno tych będących w grupie kontrolnej, jak i objętych terapią przeciwplatekową pojedynczą lub podwójną. Nadmierne krwawienie wykazało 42 pacjentów. 311 spośród pacjentów przyjmowało pojedynczą terapię przeciwplatekową w postaci ASA. Zaledwie u 3 pacjentów leczonych ASA zarejestrowano nieznacznie przedłużone natychmiastowe krwawienie pozabiegowe. Reasumując, stosowanie monoterapii przeciwzakrzepowej w postaci ASA jest powiązane z przedłużonym krwawieniem. Jednak zaburzenia hemostazy występowały niezwykle rzadko oraz miały bardzo niewielkie nasilenie, porównywalne z grupą kontrolną nieprzyjmującą terapii. Autorzy wyżej wymienionej pracy jednocześnie zaznaczają, iż głównym czynnikiem predysponującym do nadmiernego krwawienia, nie jest sama terapia przeciwplatekowa, a rodzaj wykonywanego zabiegu, jego rozległość oraz możliwość zastosowania miejscowych metod ograniczających krwawienie.

Kolejne badanie, które traktuje o wpływie ASA na krwawienie objęło pacjentów wieku 50-65 lat [15]. Pacjenci przyjmujący pochodne warfaryny, niesteroidowe leki przeciwzapalne, sterydy lub mający zaburzenia hematologiczne oraz cukrzycę zostali wyłączeni z badania. Pacjentów podzielono na 2 grupy. Jedną z nich grupą A kontynuowała przyjmowanie ASA w dawce terapeutycznej, drugą grupą B zaprzestano przyjmowanie ASA na 7 dni przed ekstrakcją przy braku przeciwwskazań do jej odstawienia. Przed ekstrakcją wykonano pomiar ciśnienia tętniczego, oraz tętna. Dla każdego z pacjentów wykonano pomiar czasu krwawienia metodą Lee White'a oraz czasu krzepnięcia metodą Ivy. Jedynie pacjenci, których parametry mieściły się w normach, zostali pod-

dani ekstrakcji. Usunięcie przeprowadzono w sposób jak najbardziej atraumatyczny, z zastosowaniem antybiotykoterapii oraz leków przeciwbólowych zgodnie ze wskazaniami.

Po zastosowaniu testu zgodności chi-kwadrat, uzyskano następujące wyniki. W grupie B, która zaprzestała stosowania terapii przeciwplatekowej ASA na 7 dni przed ekstrakcją czas krwawienia obliczono na $2,1 \pm 0,52$ min. Z kolei w grupie A, stosującej terapię przeciwplatekową czas krwawienia obliczono na $3,8 \pm 0,75$ min. Ta różnica została uznana za statystycznie istotną ($p = 0,002$). Pomimo statystycznej różnicy pomiędzy grupami, czas krzepnięcia w obydwu przypadkach mieścił się w granicach przyjętej normy. Czas krzepnięcia w grupie B wyniósł $3,8 \pm 0,75$ min., z kolei w grupie A $4,7 \pm 0,52$ min., co również mieściło się w granicach przyjętych norm. Zakres normy w przypadku metody Ivy wynosi 3-5 min.

Wnioski zawarte w badaniu jasno wskazują, że ryzyko powikłań naczyniowych w przypadku zaprzestania terapii przeciwplatekowej znacznie przewyższają ewentualne ryzyko krwawienia podczas ekstrakcji zęba u pacjenta stosującego ASA. Pomimo, iż czas krwawienia oraz krzepnięcia wydłuża się w przypadku stosowania terapii ASA, nadal mieści się ono w bezpiecznej normie. Podsumowując, profilaktyczna terapia ASA nie powinna być zawieszana, w przypadku konieczności ekstrakcji zęba, z powodu nieznacznych korzyści, a dużego ryzyka wystąpienia incydentów zakrzepowych.

ASA a nowotwory

W ostatnich latach trwa dyskusja nad skutecznością kwasu acetylosalicylowego w profilaktyce chorób nowotworowych, przede wszystkim układu pokarmowego. Według wytycznych z 2016 roku wydanych przez niezależny zespół ekspertów USPSTF (U.S. Preventive Services Task Force), zalecane jest stosowanie niskich dawek ASA u osób dorosłych pomiędzy 50. a 59. rokiem życia z większym niż 10% 10-letnim ryzykiem wystąpienia chorób sercowo-naczyniowych (CVD), w celu pierwotnej profilaktyki CVD i profilaktyki raka jelita grubego [16]. Natomiast, jak pokazano wyżej, nowe rekomendacje pokazują, że stosowanie w profilaktyce pierwotnej incydentów sercowo-naczyniowych, ASA nie jest uzasadnione. Według analizy badań prospektywnych [17], prowadzonych na dwóch kohortach (Nurses' Health Study NHS, grupie 121700 pielęgniarek ze Stanów Zjednoczonych w wieku 30-55 lat oraz Heath Professional Follow-up Study HPFS, grupie 51529 przedstawicieli personelu medycznego płci męskiej, w wieku 40-75 lat), z około 30-letnim okresem kontroli wśród personelu medycznego w Stanach Zjednoczonych. U osób przy-

mujących ASA regularnie, za co uznano przyjmowanie co najmniej dwóch dawek tygodniowo, niezależnie od wielkości jednorazowo przyjmowanej dawki, kwas acetylosalicylowy w obu badanych grupach zmniejszył częstość występowania nowotworów, w porównaniu z osobami niezażywającymi ASA regularnie. Uzyskane zostały proporcje wskazujące na mniejszą ($p=0,04$) ogólną zapadalność na nowotwory, u osób przyjmujących ASA regularnie, zwłaszcza raka żołądka i jelit ($p < 0,001$), w tym jelita grubego ($p = 0,05$), nie wykryto jednak istotnych powiązań pomiędzy regularnym stosowaniem kwasu acetylosalicylowego a częstością występowania nowotworów płuc, prostaty oraz piersi ($p = 0,65$).

Harvey A. Risch i współpracownicy w swojej analizie badania retrospektywnego [18], przeprowadzonego w latach 2006-2011 w Szanghaju, donoszą natomiast o potencjalnie korzystnym wpływie stosowania ASA na częstość występowania raka trzustki. Badanie to polegało na porównaniu grupy 761 pacjentów ze zdiagnozowanym rakiem trzustki, z grupą 794 zdrowych mieszkańców Szanghaju, losowo dobranych pod kątem zgodności wieku (średnia wieku 64,9 lat) i płci, z grupą pierwszą. Obie grupy wypełniały kwestionariusze obejmujące m.in. zażywanie ASA regularnie (ustalone na co najmniej jedną tabletkę na tydzień przez 3 miesiące niezależnie od dawki). Otrzymano wyniki wskazujące, że regularne zażywanie kwasu acetylosalicylowego zmniejsza niemal o połowę iloraz szans wystąpienia raka trzustki ($p = 10^{-4,2}$), z tendencją do nasilenia stopnia zmniejszania się OR przy długoletnim stosowaniu.

Odmienne rezultaty, niewykazujące istotnego wpływu przyjmowania ASA na ryzyko wystąpienia nowotworów, uzyskano w próbie klinicznej przeprowadzonej przez ASCEND Study Collaborative Group [19], w której zaczynając od 2005 roku, grupę 15480 osób chorujących na cukrzycę (niezależnie od typu), powyżej 40 roku życia, nieposiadających żadnej rozpoznanej klinicznie CVD, poddano randomizacji i podzielono na dwie grupy, z których jedna otrzymywała 100mg ASA oraz 1 g kwasu omega-3 na dobę, a druga analogiczne dawki placebo. Uczestnicy badania co 6 miesięcy mieli wypełniać kwestionariusz sprawdzający występowanie między innymi negatywnych skutków ubocznych uniemożliwiających dalszą terapię, stopień przestrzegania zaleceń, przyjmowanie innych antykoagulantów oraz wystąpienie incydentów krwawienia zakończonych wizytą u lekarza. Obserwację prowadzono przez średni okres 7,4 lat, co pozwoliło na uzyskanie 57000 osobo-lat w grupie przyjmującej ASA oraz 56945 osobo-lat w grupie placebo. Głównym celem badania było określenie ryzyka wystąpienia poważnych incydentów CVD, takich jak: zawał serca, udar mózgu i przemijający atak nie-

dokrwienny, niepowodujących zgonu, oraz każdy zgon spowodowany czynnikami naczyniowymi, w stosunku do wystąpienia poważnych incydentów krwawienia, dodatkowo monitorowano wystąpienie nowotworów. Uzyskane wyniki sugerują zmniejszoną częstość wystąpienia CVD u osób przyjmujących ASA, w dawce 100mg ($p=0,01$), z dalszą analizą wykazującą najbardziej wyraźne działanie w pierwszych 5 latach. Odwrotne rezultaty uzyskano w odniesieniu do wystąpienia pierwszych incydentów krwawienia u osób przyjmujących kwas acetylosalicylowy ($p=0,003$) przede wszystkim krwawień układu pokarmowego (41,3% całości krwawień, z czego 62,3% dotyczyło górnego przewodu pokarmowego) oraz poważnych, grożących utratą wzroku krwawień w obrębie oka (21,1% całości incydentów krwawienia). Częstość występowania śmiertelnych incydentów krwawienia była zbliżona w obu grupach. Dodatkowo badanie nie wykazało istotnych zmian w średniej częstości występowania nowotworów u osób z grupy zażywającej ASA, w porównaniu do grupy placebo ($p=0,05$ dla dowolnego typu nowotworu oraz $p=0,05$ dla nowotworów żołądkowo-jelitowych, wśród których zawiera się rak jelita grubego, którego dotyczą zalecenia USPSTF).

Interakcje kwasu acetylosalicylowego z innymi lekami i problemy lekowe

Kwas acetylosalicylowy ma wiele zastosowań, wykazuje działanie przeciwbólowe, przeciwplatekcyjne i przeciwzapalne z tego powodu znajduje szerokie zastosowanie w medycynie i jest często wykorzystywany przez pacjentów, jak i lekarzy. Można go zakupić w różnych postaciach bez recepty, co może stanowić potencjalne źródło występowania interakcji oraz jest najczęściej stosowany u osób starszych w prewencji chorób sercowo-naczyniowych, u których często stosuje się go w polifarmakoterapii, co również jest przyczyną częstych interakcji lek-lek [20,21] prowadzących do działań niepożądanych, jak np.: nasilenie toksycznego działania danego leku.

Problemem u osób stosujących jednocześnie leki z grupy NLPZ i kwas acetylosalicylowy jest występowanie interakcji, która powoduje osłabienie kardioprotekcyjnego działania kwasu acetylosalicylowego. Naukowo potwierdzone jest zwiększenie ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych podczas stosowania NLPZ z grupy selektywnych, jak i nieselektywnych blokujących COX-2, choć większe ryzyko występuje wraz ze wzrostem bardziej selektywnego blokowania COX-2, np. przy stosowaniu koksycybów. Badania udowadniają, że w zależności od dawki i czasu ekspozycji naproksen, jak

i ibuprofen mogą znacząco hamować działanie przeciwzakrzepowe ASA natomiast koksyby i diklofenak nie zakłócają przeciwplatekowego działania kwasu acetylosalicylowego, ale zwiększają ryzyko incydentów sercowo-naczyniowych [22-24]. Ibuprofen łączy się odwracalnie z COX i hamuje go od 4 do 6 godzin, po czym funkcja płytek powraca do normy. Jednorazowe podanie ibuprofenu w dawce 400 mg po zachowaniu 2-godzinnej przerwy po między dawką ASA nie hamuje jego przeciwplatekowego działania u zdrowych osób jednak ibuprofen podawany 3 razy dziennie hamuje działanie ASA niezależnie od wyżej wymienionych kolejności przyjmowania. Naproksen hamuje przeciwplatekowe działanie ASA podobnie jak ibuprofen natomiast nie jest to do końca jednoznaczne, ponieważ kilka metaanaliz potwierdza a kilka zaprzecza tej tezie [22,24]. Amerykańska Agencja Żywności i Leków (FDA) zaleca przyjmowanie ibuprofenu co najmniej 30 minut po lub 8 godzin przed ostatnią dawką Aspiryny a Brytyjska Agencja Leków jak i brytyjski Narodowy Instytut Zdrowia i Opieki (NICE) rekomenduje stosowanie naproksenu (1000mg/ na dzień lub mniej) i ibuprofenu (1200 mg/dzień lub mniej) jako najbezpieczniejsze NLPZ przy jednoczesnym jak najkrótszym ich stosowaniu u osób z grupy ryzyka [23,25].

Do leków przeciwbólowych zaliczamy także paracetamol, który nie wykazuje działania hamującego ASA natomiast należy pamiętać, że duże dawki prowadzą do wykorzystania endogennej glutationu i występowania hepatotoksycznego działania, co również jest niekorzystne [22]. Stosowanie NLPZ lub paracetamolu łącznie z kwasem acetylosalicylowym niesie w świecie nauki wiele kontrowersji.

Istotną interakcją jest jednoczesne stosowanie ASA i blokerów wychwytu zwrotnego serotoniny – SSRI. Leki przeciwplatekowe mogą wchodzić w interakcję z innymi lekami, które wpływają na czynność płytek krwi. Selektywne inhibitory wychwytu serotoniny hamują wychwyt zwrotny serotoniny i upośledzają agregację płytek [26,27] co zwiększa ryzyko krwawień. Istnieje wiele dowodów, że jednoczesne stosowanie SSRI i ASA mocniej hamuje czynność płytek niż sama kwas acetylosalicylowy przyczyniając się do krwawień. Badania przeprowadzone w Wielkiej Brytanii wykazały, że SSRI zwiększają krwawienia z górnego odcinka przewodu pokarmowego bez perforacji błony śluzowej. Natomiast inne wieloośrodkowe badania nie wykazały związku między stosowaniem SSRI a krwawieniami i stwierdzono, że ryzyko krwawień nie wzrasta mimo stosowania łącznie z NLPZ [24]. Syntezując te wszystkie wnioski wynika, że mechanizm SSRI może powodować hamowanie płytek krwi i zwiększenie krwawienia natomiast krwawie-

nie nie musi wystąpić. W związku z tym klinicyści powinni uznać pacjentów przyjmujących kombinację SSRI i leków przeciwplatekowych czy NLPZ za pacjentów z wysokim ryzykiem krwawienia [24,26].

Łączenie leków przeciwplatekowych i jednoczesne przepisywanie leków przeciwzakrzepowych powoduje zwiększenie częstości krwawień, taka interakcja występuje przy stosowaniu przeciwplatekowym ASA i przeciwzakrzepowym kłopidogrelu czy warfaryny [28]. Ryzyko krwawień wzrasta ze wzrostem intensywności leczenia. Najczęściej występuje krwawienie z górnego odcinka przewodu pokarmowego [24]. Krwawienia prawdopodobnie spowodowane są drażniącym wpływem ASA na błonę śluzową żołądka oraz hamującym działaniem ASA na COX-1 i zmniejszonym wydzielaniem ochronnych prostaglandyn.

Stosowanie ziołowych produktów leczniczych jest powszechne wśród starszych osób, jednak może być niebezpieczne ze względu na możliwość wystąpienia interakcji. W wielu przypadkach nie znamy jeszcze wyników badań nad połączeniami leków i ziół, co jest jeszcze bardziej niebezpieczne ze względu na brak kontroli nad ich stosowaniem. Przeprowadzona metaanaliza Agbabiaka i wsp. pokazuje skalę problemu stosowania leków z preparatami ziołowymi. Częstość równoczesnego stosowania leków i preparatów ziołowych a także suplementów diety waha się między 5,3% a 88,3% w zależności od grupy badanej. Zespół zwraca szczególną uwagę na częste stosowanie w grupie osób starszych preparatów zawierających miłorząb japoński, żeń-szeń czy czosnek, które wchodzi w interakcję z ASA czy warfaryną i zwiększają ryzyko występowania krwawień [21]. Problem ten dla klinicyisty jest szczególnie ważny, gdyż stosowanie ASA jest bardzo powszechne a zażywanie preparatów ziołowych jest często przez pacjentów utajone (jedna trzecia pacjentów nie mówi o stosowaniu ziół pracownikom służby zdrowia), co sprawia, że interakcja ta jest bardzo ważna i powinno się przestrzegać o możliwości jej wystąpienia.

Patel wraz ze swoim zespołem zwraca uwagę w swoich badaniach na inne niebezpieczne połączenia kwasu acetylosalicylowego. Połączenie ASA i metoprololu powoduje tłumienie przeciwnadciśnieniowego działania metoprololu, prawdopodobnie może to wynikać z hamowania produkcji prostaglandyn, co prowadzi do zmniejszenia wydalania sodu przez nerki. Istnieje także interakcja na poziomie farmakokinetycznym, ponieważ metoprolol może zwiększać stężenie salicylanów w osoczu. Oprócz tego istnieje zwiększone ryzyko hiperkalemii, gdy oba leki podawane są jednocześnie. Inną interakcją, która u nich wystąpiła, ale na poziomie farmakodynamiki było połączenie kwasu acetylosalicylowego

i losartanu, prawdopodobnie przez to, że ASA blokuje produkcję prostaglandyn, które powodują rozszerzenie naczyń krwionośnych i natriurezę. NLPZ, do których należy także ASA, stosowany w dawce kardioprotekcyjnej w leczeniu przewlekłym mogą powodować zatrzymanie płynów, co również podnosi ciśnienie krwi, przez co osłabia to działanie blokerów receptora AT1. Najczęstszą interakcją na poziomie dystrybucji było połączenie ASA z glimepirydem. ASA prawdopodobnie wypiera glimepiryd z jego miejsca wiązania na albuminie, co sprawia, że stężenie wolnego leku ulega wzrostowi i nasila jego działanie, przez co może doprowadzić do występowania stanu hipoglikemii, co jest niebezpieczne dla osób stosujących pochodne sulfonamidów drugiej generacji. W badaniach wzięli pod uwagę grupę 350 pacjentów, u których zarejestrowali 2066 działań niepożądanych (pDDI) ze średnią $5,90 \pm 6,01$ na pacjenta, ASA w dawce kardioprotekcyjnej – 75 mg, powodował łącznie 48,16% zbadanych działań niepożądanych, z metoprololem 6,09%, z losartanem 5,95% i z glimepirydem 1,26% [20].

Należy podkreślić, że spożywanie alkoholu powoduje wzrost stężenia leku we krwi i nasilenie działań niepożądanych, nie jest to spowodowane hamowaniem CES2 przez alkohol, ale zachodzi w innym mechanizmie (np. zwiększonego wchłaniania lub opróżniania żołądka) [30]. Jest to niebezpieczne dla osoby stosującej lek przewlekle np. w prewencji chorób sercowo-naczyniowych, osoby takie powinny w czasie terapii zaprzestać stosowania alkoholu.

Wyżej wymienione interakcje są bardzo ważne z klinicznego punktu widzenia, ponieważ wiedza o ich istnieniu pomaga zmniejszyć występowanie niepotrzebnych i możliwych do uniknięcia działań niepożądanych oraz pozwolić na prawidłowe działanie ASA – jego działanie przeciwbólowe, przeciwzapalne i przeciwplatekcyjne jak i innych leków.

Zakończenie

Podsumowując, brakuje badań dotyczących korzystnego wpływu pierwotnej profilaktyki kwasem acetylosalicylowym, aby ją wprowadzić należy rozważyć korzyści przewyższające ryzyko krwawienia. Co do wtórnej prewencji zdarzeń sercowo-naczyniowych, AHA zaleca stosowanie dawki 75-162,5 mg/dobę u obu płci z rozpoznaną chorobą wieńcową oraz miażdżycą naczyń. Badania na temat wpływu kwasu acetylosalicylowego na śmiertelność wskazują na wzrost śmiertelności osób przyjmujących ASA w stosunku do grupy kontrolnej (placebo). Najczęstszą przyczyną zgonu był nowotwór, z kolei w grupie przyjmującej placebo osoby te były częściej narażone na zgon w wyniku chorób sercowo-naczyniowych i udaru niedokrwinnego. Dwa badania potwierdziły wpływ ASA na występowanie zwyrodnienia plamki żółtej, jedno wykluczyło. Profilaktyczna terapia ASA nie powinna być wstrzymana w przypadku konieczności ekstrakcji zęba z powodu nieznacznych korzyści, a dużego ryzyka wystąpienia incydentów zakrzepowych. Wyniki badań mających na celu określenie wpływu ASA na nowotwory nie pozwalają na jednoznaczne określenie uzasadnienia stosowania w prewencji nowotworów. W badaniach klinicznych przeprowadzonych na personelu medycznych uzyskano dane wskazujące na niższą ogólną zapadalność na nowotwory, zwłaszcza nowotwory żołądka i jelit, jednak odmienny rezultat uzyskano w grupie osób chorych na cukrzycę. Wyniki dotyczące częstotliwości chorób nowotworowych są bardzo zbliżone u osób przyjmujących jak i nieprzyjmujących ASA. Kwas acetylosalicylowy, choć lek stary i bardzo dobrze poznany, wykazuje wiele interakcji z innymi lekami, jak i preparatami ziołowymi, co jest bardzo niebezpieczne ze względu na liczne działania niepożądane. Wprowadzając do leczenia kwas acetylosalicylowy w celach profilaktycznych należy kierować się zasadą *primum non nocere* i starać się rozważyć ewentualne przedkładanie korzyści nad skutki uboczne.

Konflikt interesów

Brak/None

Piśmiennictwo/References

1. Filipiak KJ. Jaką dawkę kwasu acetylosalicylowego należy stosować w codziennej praktyce klinicznej? Wielodyscyplinarne stanowisko ekspertów. *Chor Serca Naczyń*. 2016;13(3):147-58.
2. Nikolaiewna Dołżenko M. Kwas acetylosalicylowy: wczoraj, dziś, jutro. © *Pediatr Med. Rodz.* 2014;10(2):137-51.
3. Zdrojewicz Z. Stare i nowe oblicze aspiryny. *Pediatr Med. Rodz.* 2018;14(4):369-75.

4. Koziński M. Kwas acetylosalicylowy — podstawa leczenia przeciwplateletowego. *Folia Cardiol Ex.* 2011;6(1):49-61.
5. Rasmanis G, Vesterqvist O, Green K, et al. Effects of intermittent treatment with aspirin on thromboxane and prostacyclin formation in patients with acute myocardial infarction. *Lancet.* 1988;2:245-7.
6. Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration, Baigent C, Blackwell L, Collins 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;373:1849-60.
7. Hansson L, Zanchetti A. The Hypertension Optimal Treatment (HOT) Study: 24-month data on blood pressure and tolerability. *Blood Press.* 1997;6:313-7.
8. McNeill JJ, Nelson MR, Woods RL, et al. Effect of aspirin on all-cause mortality in the healthy elderly. *N Engl J Med.* 2018;379:1519-28.
9. Liew G, Mitchell P, Wong TY, et al. The Association of Aspirin Use With Age-Related Macular Degeneration. *JAMA Intern Med.* 2013;173(4):258-64.
10. de Jong PT, Chakravarthy U, Rahu M, et al. Associations between aspirin use and aging macula disorder. The European Eye Study. *Ophthalmology.* 2012;119(1):112-8.
11. Christen WG, Glynn RJ, Chew EY, et al. Low-dose aspirin and medical record-confirmed age-related macular degeneration in a randomized trial of women. *Ophthalmology.* 2009;116(12):2386-92.
12. Windecker S, Kolh P, Alfonso F, et al. authors. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J.* 2014;35:2541-619.
13. Pruszczyk P, Ciużyński M, Opolski G, et al. authors. Dental cardio common position for dealing anticoagulation in patients undergoing dental procedures. *Kardiologia Pol.* 2016;74:87-98.
14. Zabojszcz M, Malinowski K, Janion-Sadowska A, et al. Safety of dental extractions in patients on dual antiplatelet therapy – a meta-analysis. *Advances in Interventional Cardiology/Postępy w Kardiologii Interwencyjnej.* 2019;15(1):68-73.
15. Darawade DA, Kumar S, Desai K, et al. Influence of aspirin on post-extraction bleeding – A clinical study. *J Int Soc Prev Community Dent.* 2014;4(Suppl 1):S63-7. doi:10.4103/2231-0762.144602.
16. Bibbins-Domingo K; U.S. Preventive Services Task Force. Aspirin Use for the Primary Prevention of Cardiovascular Disease and Colorectal Cancer: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement *Ann Intern Med.* 2016 Jun 21;164(12):836-45.
17. Cao Y, Nishihara R, Wu K, et al. The Population Impact of Long-term Use of Aspirin and Risk of Cancer. *JAMA Oncol.* 2016 Jun 1;2(6):762-9.
18. Risch HA, Lu L, Streicher SA, et al. Aspirin Use and Reduced Risk of Pancreatic Cancer; *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2017 Jan; 26(1):68-74.
19. ASCEND Study Collaborative Group, Bowman L, Mafham M, Wallendszus K, et al. Effects of Aspirin for Primary Prevention in Persons with Diabetes Mellitus; *N Engl J Med.* 2018 Oct 18;379(16):1529-39.
20. Patel PS, Rana DA, Suthar JV, et al. A study of potential adverse drug-drug interactions among prescribed drugs in medicine outpatient department of a tertiary care teaching hospital, *J Basic Clin Pharm.* 2014;5:44-8.
21. Agbabiaka TB, Wider B, Watson LK, et al. Concurrent Use of Prescription Drugs and Herbal Medicinal Products in Older Adults: A Systematic Review. *Drugs Aging.* 2017;34:891-905.
22. Polzin A, Hohlfeld T, Kelm M, et al. Impairment of aspirin antiplatelet effects by non-opioid analgesic medication, *World J Cardiol.* 2015;26;7:383-91.
23. Gawrys J, Gawrys K, Szahidewicz-Krupska E, et al. Interactions between the Cyclooxygenase Metabolic Pathway and the Renin-Angiotensin-Aldosterone Systems: Their Effect on Cardiovascular Risk, from Theory to the Clinical Practice. *Biomed Res Int.* 2018;2018:7902081.
24. Mackenzie IS, Coughtrie MWH, Mac Donald TM, et al. Antiplatelet drug interactions. *J Inter Med.* 2010;268:510-29.
25. Prozzi GR, Cañas M, Urtasun MA, et al. Cardiovascular risk of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Medicina.* 2018;78:49-355.

26. Labos C, Dasgupta K, Nedjar H, et al. Risk of bleeding associated with combined use of selective serotonin reuptake inhibitors and antiplatelet therapy following acute myocardial infarction, *CMAJ*. 2011;8(183): 1835-43.
27. Patel H, Gaduputi V, Sakam S, et al. Serotonin reuptake inhibitors and postgastrostomy bleeding: reevaluating the link. *Therap Clin Risk Manag*. 2015;11:1283-9.
28. Qato DM, Alexander GC, Conti RM, et al. Use of prescription and over-the-counter medications and dietary supplements among older adults in the United States. *JAMA*. 2008;300:2867-78.
29. Parker RB, Hu ZY, Meibohm B, et al. Effects of alcohol on human carboxylesterase drug metabolism, *Clin Pharmacokinet*. 2015;54 627-38.