

Możliwości terapeutyczne wykorzystania kwasu acetylosalicylowego w populacji pacjentów geriatrycznych

Therapeutic potential of acetylsalicylic acid use in geriatric patients

Katarzyna Mądra-Gackowska¹, Marcin Gackowski², Emilia Siedlecka-Główczewska¹,
Kornelia Kędziora-Kornatowska¹

¹ Katedra i Klinika Geriatrii Szpitala Uniwersyteckiego nr 1 w Bydgoszczy

² Katedra Toksykologii, Collegium Medicum UMK w Bydgoszczy

Streszczenie

Kwas acetylosalicylowy jest obecny w praktyce klinicznej już od ponad stu dziesięciu lat, jednakże nadal odgrywa kluczową rolę w leczeniu oraz prewencji chorób sercowo-naczyniowych. Jest on najczęściej stosowaną molekułą o działaniu przeciwplateletowym w celu redukcji ryzyka wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych oraz śmiertelności. Wykorzystywany jest szczególnie często w prewencji wtórnej po przebytych zawałach serca, rewaskularyzacji wieńcowej, u pacjentów ze stabilną chorobą wieńcową, po przebytych udarach niedokrwiennym lub przejściowym epizodzie niedokrwiennym mózgu ze względu na długoletnie doświadczenie kliniczne oraz najlepsze rezultaty stosowania wykazane w wielu badaniach oraz niską cenę, czyli jego powszechną dostępność dla pacjenta. Rozważając stosowanie ASA w prewencji pierwotnej należy wziąć pod uwagę dodatkowe czynniki ryzyka oraz stosunek korzyści do potencjalnego ryzyka krwawienia. (Gerontol Pol 2017; 25; 212-215)

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

Abstract

Acetylsalicylic acid has been present in clinical practice for more than one hundred and ten years, but still plays a key role in the treatment and prevention of cardiovascular disease. It is the most commonly used antiplatelet molecule to reduce the risk of cardiovascular events and mortality. It is used especially in secondary prevention after myocardial infarction, coronary revascularization, in patients with stable coronary artery disease, after ischemic stroke or transient ischemic stroke, due to long-term clinical experience and best results in many studies and low cost, which means its widespread availability to the patient. Additional risk factors and benefit/potential risk of bleeding should be considered when considering ASA in primary prevention. (Gerontol Pol 2017; 25; 212-215)

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

Wprowadzenie

Choroby układu krążenia są główną przyczyną zgonu na całym świecie. Liczba zgonów stale rośnie w związku ze wzrostem liczby ludności, starzeniem się populacji, a także zmianami w epidemiologii [1]. Płytki krwi odgrywają ważną rolę w patogenezie formowania skrze-

pu oraz rozwoju miażdżycy naczyń krwionośnych, dlatego farmakoterapia przeciwplatelowa stanowi jedną z głównych metod prewencji i leczenia choroby niedokrwiennej serca, a najczęściej stosowanym lekiem przeciwplatelowym zmniejszającym ryzyko incydentów sercowo-naczyniowych oraz śmiertelność jest kwas acetylosalicylowy (ASA) [2]. Kwas acetylosalicylowy, zsyn-

Adres do korespondencji: ✉ Katarzyna Mądra-Gackowska; Katedra i Klinika Geriatrii CM UMK; ul. Marie-Curie Skłodowskiej 9, 85-094 Bydgoszcz
☎ (+48 52) 585 49 00 ; ✉ madrakatarzyna@wp.pl

tetyzowany przez Felixa Hoffmanna i wprowadzony do obrotu w 1899 roku przez firmę Bayer, jest jednym z najstarszych i wciąż obecnych w praktyce klinicznej leków. Wzmianki o stosowaniu salicylanów zostały wyryte na glinianych sumeryjskich tabliczkach, natomiast ekstrakty z kory i liści wierzby zawierające tę substancję wykorzystywano już za czasów Hipokratesa [3,4]. Kwas acetylosalicylowy, obecny w medycynie już od ponad stu dziesięciu lat, należy do grupy niesteroidowych leków przeciwzapalnych, dlatego początkowo stosowano go ze względu na działanie przeciwbólowe, przeciwzapalne i przeciwgorączkowe. Dopiero w latach 70. po opublikowaniu pierwszego randomizowanego badania oceniającego wpływ ASA na wystąpienie incydentów sercowo-naczyniowych, zaczęto stosować tę molekułę w kardiologii jako lek przeciwplatek, który obecnie jest określany jako fundament farmakoterapii kardiologicznej [4,5]. Farmakoterapia przeciwplatekowa kwasem acetylosalicylowym w prewencji wtórnej udaru mózgu jest najbardziej udokumentowaną oraz najczęściej stosowaną formą leczenia [6]. Kwas acetylosalicylowy jest najbardziej przebadanym lekiem w długoterminowej prewencji po zawale serca, udarze mózgu czy chorobie tętnic obwodowych. W metaanalizie 16 badań obejmujących 17 000 osób, *Anti-thrombotic Trialists' Collaboration*, ryzyko udaru mózgu wynosiło 2,08% na rok versus 2,59% w grupie kontrolnej ($p = 0,002$), a zdarzeń wieńcowych — 4,3% na rok versus 5,3% ($p = 0,0001$). Nastąpiło zmniejszenie śmiertelności ogólnej o 10%, z istotną ilością krwawień, niemniej jednak korzyści wynikające ze stosowania ASA przewyższały ryzyko krwawienia [7]. Z kolei metaanaliza 145 badań przeciwplatekowych obejmujących ponad 55 tysięcy ludzi opublikowana w roku 1994 wykazała, że stosowanie dawki 273 mg ASA obniżyło ryzyko zawału serca o 137 przypadków na 10'000 pacjentów oraz udaru niedokrwinnego mózgu o 39 przypadków również na 10'000 osób, gdzie ryzyko udaru krwotocznego wzrosło jedynie o 12 przypadków na 10'000 pacjentów. Również szwedzkie badanie SALT wykazało podobną skuteczność dawki 75 mg ze znacznie ograniczonymi skutkami ubocznymi [6,8].

Wytyczne leczenia kwasem acetylosalicylowym

Kwas acetylosalicylowy ma ugruntowaną rolę w prewencji wtórnej, gdzie stosowany jest zwykle w małych dawkach 75-150 mg na dobę. Wyższe dawki ASA nie wnoszą dodatkowego efektu protekcyjnego, zwiększając wyłącznie ryzyko działań niepożądanych [9]. ASA powinien być stosowany w prewencji wtórnej u osób po przebytym zawale serca, po rewaskularyzacji wień-

cowej, u pacjentów ze stabilną chorobą wieńcową, po przebytym udarze niedokrwinnym lub przejściowym epizodzie niedokrwinnym mózgu. Należy jednak pamiętać, że istnieją szczególne grupy chorych z współistniejącym migotaniem przedsionków i chorobą wieńcową, u których oprócz leczenia przeciwplatekowego należy podawać doustny antykoagulant. W tej grupie obserwuje się także zwiększone ryzyko krwawień, dlatego wytyczne mówią, że jeżeli od incydentu wieńcowego lub rewaskularyzacji minęło więcej niż 12 miesięcy, a pacjent jest stabilny wieńcowo, można jego leczenie prowadzić wyłącznie doustnym antykoagulantem, z wyłączeniem pacjentów z nawracającymi epizodami wieńcowymi. W przypadku prewencji pierwotnej rola kwasu acetylosalicylowego nie jest już tak jednoznaczna. Zastosowanie profilaktyki przeciwplatekowej można rozważyć u pacjentów z cukrzycą z 10-letnim ryzykiem sercowo-naczyniowym wynoszącym co najmniej 10%, u kobiet z cukrzycą przy braku przeciwwskazań, u kobiet z grupy wysokiego ryzyka lub powyżej 65 roku życia, gdy korzyści z zapobiegania udarowi mózgu lub zawałowi serca przewyższają potencjalne ryzyko krwawienia. Nie jest zalecane stosowanie ASA u mężczyzn poniżej 50. roku życia oraz kobiet poniżej 60. roku życia z 10-letnim ryzykiem sercowo-naczyniowym poniżej 5% [9].

Mechanizm działania i farmakodynamika

Kwas acetylosalicylowy jest nieselektywnym inhibitorem enzymu cyklooksygenazy działającym na obie izoformy enzymu (COX-1 oraz COX-2), jednakże o wiele większym powinowactwie do COX-1, co jest podstawą działania przeciwplatekowego. ASA nieodwracalnie modyfikuje COX-1 poprzez acetylację seryny w pozycji 529, tworząc w centrum aktywnym zawadę przestrzenną, co uniemożliwia wiązanie kwasu arachidonowego. Cyklooksygenaza typu 1 przekształca kwas arachidonowy w prostanoidy, m.in. w tromboksan A_2 , który jest czołowym aktywatorem płytek krwi [5,6,10]. Nieodwracalne zablokowanie cyklooksygenazy w płytce krwi, czyli elemencie morfotycznym pozbawionym jądra komórkowego skutkuje pozbawieniem aktywności COX-1 do końca życia płytki, czyli na około 10 dni, zanim dojrzeje kolejna pula trombocytów. Dlatego działanie antyagregacyjne utrzymuje się, pomimo krótkiego okresu półtrwania leku. Do zahamowania konstytutywnej cyklooksygenazy wystarczające są dawki 75-150 mg ASA na dobę, a zahamowanie COX-2 wymagałoby co najmniej dziesięciokrotnie większych dawek w krótszych odstępach czasowych, które nie są stosowane ze względu na działanie toksyczne [4].

Wchłanianie kwasu acetylosalicylowego zachodzi w żołądku i górnym odcinku jelita cienkiego, jednakże po rozgryzieniu tabletki następuje już w jamie ustnej, co prowadzi do szybszego osiągnięcia efektu przeciwpłytkowego, na przykład w świeżym zawale serca. Po podaniu formy niepowlekannej maksymalne stężenie w osoczu jest osiągane po 30-40 minutach po przyjęciu, a w przypadku formułacji dojelitowych w ciągu 3-4 godzin. Już w trakcie pasażu przez śluzówkę przewodu pokarmowego dochodzi do częściowego oderwania się reszty acetylowej. Jako metabolit powstaje więc także kwas salicylowy. W wyniku dalszej hydrolizy w wątrobie powstają glukuroniany estrowe i eterowe oraz kwas salicylurowy. ASA oraz jego metabolity w znacznej mierze jest wydalany przez nerki. Biodostępność wynosi około 40-50%. Okres półtrwania we krwi wynosi około 15 minut, natomiast okres półtrwania powstającego kwasu salicylowego po małych dawkach ASA wynosi 2-3 godziny. Okres półtrwania wzrasta wraz z przyjętą dawką, w przypadku dawki toksycznej może wynosić nawet 15-20 godzin [4,11].

Zastosowanie kwasu acetylosalicylowego w prewencji pierwotnej i wtórnej u osób w podeszłym wieku

Wraz z wiekiem rośnie zarówno ilość incydentów sercowo-naczyniowych jak i ryzyko krwawienia z górnego odcinka przewodu pokarmowego, które budzi niepokój szczególnie u osób w podeszłym wieku. Dlatego ocena korzyści i ryzyka jest niezwykle istotna u pacjentów powyżej 65. roku życia bez jawnej choroby sercowo-naczyniowej lub naczyniowo-mózgowej w wywiadzie. Liczba badań klinicznych dotyczących prewencji pierwotnej jest mocno ograniczona, niektóre z nich jeszcze trwają [9]. W badaniu *Antithrombotic Trialists'* wykazano redukcję ryzyka wystąpienia poważnych zdarzeń naczyniowych bez wpływu na śmiertelność z 0,57% do 0,51% na rok, z jednoczesnym wzrostem krwawień z przewodu pokarmowego oraz pozaczaskowych o 0,03% rocznie. Redukcja ryzyka wydaje się dość znikoma, jednak należy wziąć pod uwagę fakt, że wyjściowe prawdopodobieństwo incydentu w tej grupie jest niewielkie. W niedawno opublikowanym badaniu z Japonii, w którym randomizacji poddano pacjentów w wieku 60-85 lat z nadciśnieniem tętniczym, dyslipidemią lub cukrzycą, którzy otrzymywali dziennie 100 mg kwasu acetylosalicylowego lub placebo, częstość występowania 5-letniego zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych nie wykazywała istotnych różnic między grupami [7]. W dniu 14.06.2017 r. australijski National Institute on Aging (NIA) ogłosił zakończenie interwen-

cyjnej fazy badania ASPREE, która planowana była do grudnia 2017 roku. W badaniu uczestniczyli pacjenci powyżej 70 roku życia otrzymujący 100 mg kwasu acetylosalicylowego na dobę lub placebo. Badanie miało na celu ustalenie czy codzienne przyjmowanie małej dawki ASA wpłynie na przedłużenie życia wolnego od niepełnosprawności i demencji u zdrowych osób w podeszłym wieku, jednakże podjęto decyzję o przerwaniu badania z uwagi na małe prawdopodobieństwo uzyskania dodatkowych korzyści, nawet gdyby pacjenci uczestniczyli w badaniu do końca 2017 roku [7]. Wskazania do stosowania ASA są takie same w grupie osób starszych jak młodszych kategoriach wiekowych i obejmują: prewencję wtórną chorób sercowo-naczyniowych, gdzie rola ASA jest bezdyskusyjna i potwierdzona w wytycznych wielu towarzystw naukowych. Natomiast stosowanie ASA w prewencji pierwotnej jest cały czas przedmiotem dyskusji i badań. Wolff i współpracownicy dokonali przeglądu systematycznego dostępnej literatury i przedstawili zalecenia dotyczące stosowania ASA w prewencji pierwotnej chorób sercowo-naczyniowych. W publikacji podkreślono szczególną rolę czynników ryzyka takich jak: wiek, płeć, nikotynizm czy też choroby współistniejące (zaburzenia lipidowe, cukrzyca, nadciśnienie tętnicze), a także oceniono ryzyko krwawień. Uzyskano dowody wskazujące na zmniejszenie ryzyka zawału serca u płci męskiej oraz pierwszego udaru mózgu u płci żeńskiej, szczególnie u pacjentów obciążonych czynnikami ryzyka, stąd wynikające zalecenia dla rozważenia profilaktycznego stosowania ASA u mężczyzn w wieku 45-79 lat oraz u kobiet w wieku 55-79 lat przy uwzględnieniu potencjalnego ryzyka i korzyści ze stosowania ASA. W przypadku pacjentów po 80. roku życia nie przedstawiono wystarczających dowodów przemawiających za zastosowaniem ASA w prewencji pierwotnej [5,9]. Wielu pacjentów oraz lekarzy obawia się stosowania ASA z uwagi na działania niepożądane. Wysokie dawki kwasu acetylosalicylowego rzędu 325 mg na dobę wiążą się ze znacznie podwyższonym ryzykiem krwawienia z przewodu pokarmowego, dlatego ochronę przed zawałem serca oraz udarem niedokrwionym mózgu zapewnia zwykle stosowana dawka 75 mg raz na dobę, wobec której najlepiej udowodniono profil bezpieczeństwa i korzyści, dlatego powinna być stosowana u większości pacjentów w codziennej praktyce klinicznej. [4]. Ponadto przyjmowanie tabletki dojelitowej 75 mg ASA raz na dobę zwiększa compliance, co jest szczególnie istotne w grupie pacjentów geriatrycznych. Jednakże, nawet małe dawki (75-150 mg) stosowane u osób bez rozpoznanej choroby wrzodowej powodują podwojenie ryzyka krwawień w porównaniu do pacjentów nieleczonych ASA [12]. Duży wpływ na poprawie-

nie profilu bezpieczeństwa terapii przeciwplatekowej ma łączne zastosowanie inhibitora pompy protonowej, a nawet, chociaż w mniejszym stopniu blokera receptora H₂ [5]. W świetle przytoczonych faktów zadaniem lekarza jest wnikliwa analiza i podjęcie decyzji terapeutycznej, a w przypadku zaordynowania ASA, uświadomienie pacjenta, że przewidywanie korzyści leczenia przeciwplatekowego w prewencji pierwotnej lub wtórnej przeważają potencjalne ryzyko krwawienia. Należy pamiętać o ogromnej skuteczności klinicznej kwasu acetylosalicylowego oraz o tym, że wszyscy pacjenci z chorobą wień-

cową do końca życia powinni przyjmować ASA w prewencji zdarzeń sercowo-naczyniowych oraz w ramach zapobiegania zgonowi z przyczyn sercowych przy braku przeciwwskazań do jego stosowania.

Źródła finansowania/Financial sources

Własne/Own

Konflikt interesów/Conflict of interest

Brak/None

Piśmiennictwo

1. Roth GA, et al. Demographic and Epidemiologic Drivers of Global Cardiovascular Mortality. *N Engl J Med.* 2015;372(14):1333-41.
2. Papp J, et al. Antiplatelet effect of acetylsalicylic acid, metamizole and their combination-in vitro and in vivo comparisons. *Clin Hemorheol Microcirc* 2014;56(1):1-12.
3. Jack DB. One hundred years of aspirin. *Lancet* 1997;350(9075):437-9.
4. Filipiak KJ. Jaką dawkę kwasu acetylosalicylowego należy stosować w codziennej praktyce klinicznej? Wielodyscyplinarne stanowisko ekspertów. *Choroby Serca i Naczyń* 2016;13(3):147-58.
5. Grześk G, Kosiński M, Navarese EP, et al. Kwas acetylosalicylowy — podstawa leczenia przeciwplatekowego. *Folia Cardiologica Excerpta.* 2011;6(1):49-61.
6. Adamek T. Controversies in antiplatelet therapy in the secondary prevention of stroke. *Eur Geriatr Med.* 2016;7(1):65-9.
7. Announcement NIA Ends Intervention Phase of ASPREE Trial Early.” [Online]. Available: https://aspree.org/aus/wp-content/uploads/sites/2/NIA-Statement-for-website_FINAL-6-13-17.pdf.
8. The Salt Collaborative Group. Swedish Aspirin Low-dose Trial (SALT) of 75 mg aspirin as secondary prophylaxis after cerebrovascular ischaemic events. *Lancet.* 1991;338(8779):1345-9.
9. Park K, Bavry AA. Aspirin: Its risks, benefits, and optimal use in preventing cardiovascular events. *Cleve Clin J Med.* 2013;80(5):318-26.
10. Moncada S, Vane JR. Pharmacology and endogenous roles of prostaglandin endoperoxides, thromboxane A₂, and prostacyclin. *Pharmacol Rev.* 1978;30(3):293-331.
11. Mutschler E, Gesslinger G, Kroemer HK, et al. *Farmakologia i Toksykologia.* 2012.
12. Weil J, et al. Prophylactic aspirin and risk of peptic ulcer bleeding. *BMJ Br Med J.* 1995;310(6983):827-30.