

Marina Nikołajewna Dołżenko

Kwas acetylosalicylowy: wczoraj, dziś, jutro

Aspirin: yesterday, today, and tomorrow

Oddział Kardiologii, Państwowa Akademia Medyczna Kształcenia Podyplomowego im. Pł. Szupika, Kijów, Ukraina

Adres do korespondencji: Prof. dr hab. n. med. Marina Nikołajewna Dołżenko, Prospekt 4G m. 50, 03117 Kijów

Oddział Kardiologii Państwowej Akademii Medycznej Kształcenia Podyplomowego im. Pł. Szupika, ul. Dorogożyckaja 9, 04112 Kijów, Ukraina, tel. +38 0674445577, e-mail: marinadolzhenko@mail.ru

Correspondence: Prof. Marina Nikolayevna Dolzhenko, MD, PhD, Chervonozoryany aven. 4G, apt. 50, 03117, Kyev, Ukraine

Department of Cardiology, P.L. Shupyk's National Medical Academy of Postgraduate Education, Dorogozhytskaya str. 9, 04112, Kyev, Ukraine, tel.:+38 067444557, e-mail: marinadolzhenko@mail.ru

Streszczenie

Zastosowanie kwasu acetylosalicylowego we współczesnej praktyce klinicznej jest jednym z podstawowych założeń pierwotnej i wtórnej prewencji chorób układu sercowo-naczyniowego. W artykule przeanalizowano historię problemu, mechanizm efektywności przeciwplateletowej kwasu acetylosalicylowego, celowość zastosowania jego wysokich i niskich dawek, a także wykorzystanie u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, po zabiegach rewaskularyzacji mięśnia sercowego oraz w profilaktyce udaru mózgu. Odniesiono się również do właściwości kwasu acetylosalicylowego zależnych od płci, podkreślając szczególnie istotny wpływ u kobiet w wieku powyżej 65 lat oraz podając zalecenie stosowania u kobiet w każdym wieku, w tym u młodych, z podwyższonym ryzykiem rozwoju chorób układu sercowo-naczyniowego, m.in. związanych z procesem miażdżycowym. Przeanalizowano także kwestię oporności na kwas acetylosalicylowy, która charakteryzuje się zarówno jego niezdolnością do zapobiegania rozwojowi powikłań zakrzepowych, jak i do adekwatnego tłumienia funkcji płytek krwi ocenianego w badaniach laboratoryjnych. Częstość ujawniania oporności na kwas acetylosalicylowy u chorych, którzy go stosują, waha się w zakresie 1–68%. Zwrócono uwagę na profilaktykę powikłań stosowania kwasu acetylosalicylowego związanych z rozwojem choroby wrzodowej – możliwe jest np. przyjmowanie postaci dojelitowej leku, która nieco zmniejsza ryzyko uszkodzeń śluzówki żołądka i krwotoków żołądkowo-jelitowych. Duże znaczenie ma przestrzeganie zaleceń terapeutycznych dotyczących kwasu acetylosalicylowego, tzn. należy uwzględnić możliwość obniżenia jego biodostępności w wyniku nieprzestrzegania zaleceń terapeutycznych, nieodpowiedniego sposobu dozowania albo zaburzeń jego wchłaniania w przewodzie pokarmowym.

Słowa kluczowe: kwas acetylosalicylowy, oporność na kwas acetylosalicylowy, gastroprotekcja

Abstract

Clinical utility of aspirin (acetylsalicylic acid, ASA) is one of the more important issues in the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. The present paper provides analysis of aspirin history, mechanisms of its antiplatelet activity, and expediency of the use of low- and high-dose aspirin in the groups including patients after myocardial revascularization, and requiring secondary prevention of stroke. Also gender-specific aspirin properties were mentioned, highlighting the especially important role of aspirin in women at the age of >65 years, and its utility in all women, irrespectively of age, and those who are at high risk of cardiovascular disease, including atherosclerosis-related cardiovascular disease. Moreover, the mechanisms of aspirin resistance, characterized by inability of aspirin to prevent thromboembolic complications or inadequate platelet inhibition showed in laboratory results, were mentioned. Prevalence of resistance in aspirin-treated patients is estimated to be between 1 and 68%. Stress was also put on the aspirin safety, associated with prophylaxis of peptic ulcer disease, which can be achieved i.e. by the use of the enteric-coated aspirin. This form of aspirin is associated with lower risk of gastrointestinal mucosae damage and bleeding from the gastrointestinal tract. At the end of the article, the importance of the adherence to therapeutic guidelines of aspirin use, including assessment of variation in aspirin bioavailability associated with improper dosing and altered absorption in the gastrointestinal tract, was stressed.

Key words: aspirin, aspirin resistance, gastroprotection

Zastosowanie kwasu acetylosalicylowego (*acetylsalicylic acid*, ASA) we współczesnej praktyce klinicznej ma ogromne znaczenie zarówno w pierwotnej, jak i wtórnej prewencji chorób układu sercowo-naczyniowego (*cardiovascular disease*, CVD). Nazwa *aspiryna*, którą zwyczajowo posługujemy się, mówiąc o ASA, składa się z dwóch części: *a* – od grupy acetylowej i *spir* – od *Spiraea*, łacińskiej nazwy wiązówki – rośliny, z której po raz pierwszy chemicznie wyodrębniono kwas salicylowy⁽¹⁾.

HISTORIA

Salicylany, do których należy ASA, stosowano w praktyce lekarskiej już w zamierzonej przeszłości. W starożytności w charakterze środka obniżającego gorączkę i przeciwbólowego wykorzystywano ekstrakt z kory i liści wierzby, którego aktywnym składnikiem jest właśnie salicylna. Kwas salicylowy został zsyntezowany dopiero w pierwszej połowie XIX wieku – na początku używano go w przemyśle spożywczym jako antyseptyku. W latach 70. XIX wieku sól sodową kwasu salicylowego zaczęto stosować w leczeniu chorób reumatycznych, jednakże wkrótce zauważono, że powoduje ona podrażnienie śluzówki żołądka. W 1897 roku Felix Hoffmann, pracownik firmy Bayer, opracował technologię acetylacji kwasu salicylowego i otrzymywania ASA – postaci leku, dzięki której znacznie poprawiła się tolerancja leczenia salicylanami. W 1899 roku w aptekach pojawił się pierwszy preparat farmaceutyczny zawierający ASA⁽¹⁾.

MECHANIZM DZIAŁANIA ASA

W standardowych warunkach do utrzymania normalnej hemostazy wystarczy prawidłowa funkcja około 20% płytek krwi. ASA w trwały sposób hamuje cyklooksygenazę płytek krwi na cały okres życia płytki równy około 10 dniom. Ponieważ codziennie wymianie ulega około 10% płytek krwi, jednorazowa dawka ASA powoduje krótszy efekt antyagregacyjny. W tym czasie po przyjęciu niedużych dawek ASA inhibicji ulega cyklooksygenaza płytek krwi, w rezultacie spada synteza cyklicznych endonadtlenków (PGH₂ i PGD₂), będących prekursorami silnego wazokonstryktora i induktora agregacji płytek krwi – tromboksanu A₂. Poza wpływem na syntezę tromboksanu przyjęcie ASA powoduje również zmniejszenie powstawania prostacykliny – substancji o działaniu wazodylatacyjnym i zmniejszającym agregację płytek krwi⁽²⁾. Pomimo ponad 100-letniego doświadczenia w stosowaniu ASA pewne mechanizmy jego działania wciąż nie są do końca poznane. Wydaje się na przykład, że duża skuteczność ASA w prewencji incydentów sercowo-naczyniowych może wynikać z działań wychodzących poza zdolności ASA do hamowania agregacji płytek krwi. Czy to możliwe, że protekcyjne działanie ASA wiąże się nie tylko z jego działaniem antyagregacyjnym w stosunku do płytek krwi?

Obecnie badane są alternatywne mechanizmy działania kwasu acetylosalicylowego⁽³⁾:

- możliwy jest wpływ ASA na ekspresję czynnika transkrypcyjnego, który reguluje syntezę mediatorów reakcji zapalnej;

The use of aspirin (acetylsalicylic acid, ASA) in contemporary clinical practice is very important, both in the primary as well as secondary prevention of cardiovascular disease (CVD). The name aspirin, consists of two parts: *a* stands for the acetyl group and *spir* – for *Spiraea*, the Latin name of one of the willow species – the plant from which the salicylic acid was first chemically isolated⁽¹⁾.

HISTORY

Salicylates, including aspirin, were used in the medical practice since the distant past. Formerly extract from the bark and leaves of willow, with its active ingredient salicin was used in the means of reducing fever and relieving pain. Salicylic acid was synthesized in the first half of the XIX century, and in the beginning, it was used in the food industry as an antiseptic. In the 1870s, the sodium salt of the salicylic acid was used to treat rheumatic diseases, but soon it was noted that aspirin causes irritation of the gastric mucosa. In the year 1897, Felix Hoffmann, an employee of Bayer developed technology of salicylic acid acetylation, and receiving ASA – form of the drug, which improved tolerability of salicylates. In 1899, the first pharmaceutical containing aspirin appeared in the pharmacies⁽¹⁾.

MECHANISMS OF ACTION

In standard conditions, unaltered function of approximately 20% of platelets is sufficient to maintain the normal haemostasis. Aspirin inhibits cyclooxygenase enzyme in the platelets, for the time of platelet life span equal about 10 days. Everyday about 10% of platelets are exchanged, therefore a single dose of aspirin causes antiplatelet effect shorter than that. After the administration of low-dose aspirin, platelet cyclooxygenase is inhibited, and as a result we observe a decrease in the synthesis of cyclic endoperoxide (PGH₂ and PGD₂) which are precursors of a potent vasoconstrictor and inducer of platelet aggregation – thromboxane A₂. Besides its thromboxane synthesis-suppressing effect, aspirin also reduces the synthesis of prostacyclin – a vasodilator, decreasing platelet aggregation⁽²⁾.

Despite over 100 years of aspirin use, still certain mechanisms of its action are not fully understood. For example, it appears that the high efficiency of aspirin in the prevention of cardiovascular events may result from actions that go beyond the effect of aspirin on platelet aggregation. Is it possible that the protective effect of aspirin is associated not only with its antiplatelet activity?

Alternative mechanisms of aspirin action are currently being explored⁽³⁾:

- the effect of aspirin on the expression of the transcription factors, which regulate the synthesis of inflammatory mediators;
- participation of aspirin in the formation of reactive oxygen forms;
- reduction in the formation of oxygenated low-density lipoproteins (LDL);

- stwierdzono udział ASA w powstawaniu reaktywnych rodników tlenowych;
- wykazano zmniejszenie zdolności utleniania lipoprotein o niskiej gęstości (*low-density lipoproteins*, LDL) w czasie stosowania ASA;
- udowodniono zdolność ASA do stymulacji syntezy ferrytyny, wykazującej między innymi działanie przeciwutleniające.

ZASTOSOWANIE WYSOKICH DAWEK ASA W PROFILAKTYCE CHORÓB UKŁADU SERCOWO-NACZYNIOWEGO I CHORÓB NACZYŃ MÓZGOWYCH

Jeszcze w latach 70. wysunięto hipotezę, że regularne zażywanie ASA może zmniejszyć ryzyko zawału mięśnia sercowego i nagłego zgonu sercowego^(4,5). Przeprowadzono pięć dużych badań dotyczących zastosowania ASA w profilaktyce pierwotnej chorób układu sercowo-naczyniowego i chorób naczyń mózgowych: Physicians' Health Study, British Doctors Study, Thrombosis Prevention Trial (TPT), Hypertension Optimal Treatment (HOT) Study i Primary Prevention Project (PPP)⁽⁶⁻⁹⁾.

W podwójnie zaślepionym, kontrolowanym placebo, trwającym 5 lat badaniu Physicians' Health Study uczestniczyło 22 000 lekarzy – mężczyzn w wieku 40–80 lat, którym zalecono stosowanie ASA w dawce 325 mg co drugi dzień⁽⁶⁾. Po zakończeniu okresu obserwacji okazało się, że ryzyko wystąpienia świeżego zawału serca niezakończonych zgonem zmniejszyło się o 44% ($p < 0,00001$) w grupie ASA w stosunku do placebo, jednakże częstość występowania udaru mózgu, w tym udaru krwotocznego, była nieco wyższa u przyjmujących ASA w porównaniu z placebo. W podgrupie mężczyzn poniżej 50. roku życia ryzyko zawału serca było niskie i wynosiło 0,1% rocznie, podczas gdy w grupie pacjentów 60-letnich i starszych wyniosło już 0,82%. W starszej grupie wiekowej zalecenie przyjmowania ASA pozwoliło uniknąć rozwoju 4,4 zawału serca na 1000 leczonych pacjentów rocznie. W całej leczonej populacji wskaźnik ten wyniósł 1,9 na 1000 leczonych pacjentów rocznie. Należy zauważyć, że ASA wykazywał szczególnie wysoką efektywność u osób z cukrzycą, nadciśnieniem tętniczym, wśród palaczy i osób prowadzących siedzący tryb życia.

W kolejnym badaniu – British Doctors Study – uczestniczyło 5000 lekarzy, mężczyzn w wieku 50–78 lat, którzy byli randomizowani w stosunku 2:1 do otrzymywania ASA lub placebo w dawce 500 mg/dobę przez 6 lat⁽⁷⁾. W badaniu tym nie ujawniono istotnego wpływu ASA na śmiertelność ogólną i sercowo-naczyniową, a także na ilość zawałów mięśnia serca. Przemijających incydentów niedokrwiennych (*transient ischaemic attack*, TIA) u osób stosujących ASA było istotnie mniej, jednakże, tak jak w badaniu Physicians' Health Study, obserwowano tendencję do zwiększenia liczby niezakończonych zgonem udarów mózgu.

W czym tkwi przyczyna takiego efektu? Cechą charakterystyczną tych badań było zalecenie stosowania dosyć wysokich dawek ASA, co stanowiło prawdopodobną przyczynę

- stimulation of ferritin synthesis, which causes an antioxidant effect.

HIGH-DOSE ASPIRIN FOR CARDIOVASCULAR AND CEREBROVASCULAR DISEASE PREVENTION

Even in the 70s it was hypothesized that the regular use of aspirin may reduce the risk of myocardial infarction and sudden cardiac death^(4,5). Five major studies were conducted regarding the use of aspirin in primary prevention of cardiovascular and cerebrovascular diseases: Physicians' Health Study, British Doctors Study, Thrombosis Prevention Trial (TPT), Hypertension Optimal Treatment (HOT) Study and Primary Prevention Project (PPP)⁽⁶⁻⁹⁾.

A double-blind, placebo-controlled study – the Physicians' Health Study, lasting for 5 years enrolled 22 000 participants: male physicians aged 40–80 years who were prescribed 325 mg aspirin every other day⁽⁶⁾. After the follow-up period, it was found that the risk of non-fatal acute myocardial infarction decreased by 44% ($p < 0.00001$) in the aspirin group compared to placebo, but the incidence of stroke, including haemorrhagic stroke, in the group receiving aspirin was slightly higher compared to placebo. In the subgroup of men under 50 years of age, the risk of myocardial infarction was low and equal to 0.1% per year, while in patients 60 years and older it was 0.82%. In the older age group, aspirin helped to prevent the development of 4.4 cases of myocardial infarction per 1000 treated patients per year. In the overall treated population, the rate was 1.9 per 1000 treated patients per year. It should be noted that aspirin showed a particularly high efficiency in people with diabetes, hypertension, among smokers, and patients with sedentary lifestyle. In another study – British Doctors Study – 5000 male doctors, men aged 50–78 years, were randomized in a 2:1 ratio to receive aspirin or placebo at a dose of 500 mg/day for 6 years⁽⁷⁾. The study did not show any significant impact of aspirin on overall mortality, cardiovascular mortality, or myocardial infarction. Transient ischemic attack (TIA) occurred significantly less often in patients taking aspirin, however, as in the Physicians' Health Study, there was a tendency for an increase in the total number of non-fatal strokes. What causes this effect? A characteristic feature of those studies was to recommend the use of relatively high doses of aspirin, which was more likely to cause an increase in the total number of stroke, including haemorrhagic strokes. Moreover, a substantial proportion of patients in both studies were elderly.

LOW-DOSE ASPIRIN FOR CARDIOVASCULAR AND CEREBROVASCULAR DISEASE PREVENTION

Recently, additional evidence show that low-dose aspirin has an ability to induce the synthesis of potent anti-inflammatory molecule – adenosine⁽²⁾. The evidence for such effects

zwiększenia ogólnej liczby udarów mózgu, w tym również udarów krwotocznych. Ponadto znaczną część pacjentów stanowiły osoby ze starszych grup wiekowych.

ZASTOSOWANIE NISKICH DAWEK ASA W PROFILAKTYCE CHOROBY UKŁADU SERCOWO-NACZYNIOWEGO I CHOROBY NACZYŃ MÓZGOWYCH

Ostatnio uzyskano dodatkowe dowody na to, że w niskich dawkach ASA ma zdolność do indukowania syntezy substancji o silnym działaniu przeciwzapalnym – adenozy(2). Jako dowód takiego działania może posłużyć fakt, że właśnie na podstawie stymulacji syntezy adenozy stworzono koncepcję zastosowania niskich dawek metotreksatu w leczeniu chorób zapalnych. Ponadto istnieje zasadnicza różnica w mechanizmie działania ASA i niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ), które hamują enzymatyczną aktywność cyklooksygenazy-2. Niskie dawki ASA hamują również transkrypcję jej genu(2).

Dowody popierające tę tezę zostały zaprezentowane w poniżej opisanych badaniach.

W badaniu TPT kwas acetylosalicylowy stosowano w mniejszych dawkach równych 75 mg/dobę(8); do badania włączono pacjentów, u których występowało kilka czynników ryzyka choroby niedokrwiennej serca (ChNS): palenie tytoniu, dodatni wywiad rodzinny w kierunku ChNS, a także podwyższone wartości ciśnienia tętniczego, stężenia cholesterolu, fibrynogenu oraz aktywność VII czynnika krzepnięcia, na których podstawie szacowano ryzyko rozwoju ChNS. Badaniem objęto 5499 mężczyzn w wieku 45–69 lat, którym zalecano: monoterapię warfaryną (INR – 1,5), monoterapię ASA w dawce 75 mg/dobę, kombinację warfaryny z ASA lub placebo. Stwierdzono, że ryzyko wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych w całej badanej grupie było wyższe niż w innych tego typu badaniach dotyczących prewencji pierwotnej i wynosiło 1,71% rocznie, jednak ogólna liczba zakończonych i niezakończonych zgonem zawałów mięśnia sercowego oraz przypadków nagłego zgonu sercowego przy monoterapii zarówno warfaryną, jak i ASA zmniejszyła się podobnie – o około 20%, a przy kombinacji warfaryny z ASA – o 34%, co było statystycznie istotne. Stosowanie warfaryny wiązało się głównie ze zmniejszeniem częstości zakończonych zgonem (39%), a ASA – niezakończonych zgonem przypadków ChNS (32%). Jednakże przy kombinacji warfaryny z ASA obserwowano zwiększenie częstości występowania udarów mózgu zakończonych zgonem, krwotocznych udarów mózgu, a także krwotoków w porównaniu z monoterapią ASA albo warfaryną. U osób, które przeżyły udar krwotoczny, średnia wartość skurczowego ciśnienia tętniczego była wyższa niż u chorych, którzy przeżyli inne rodzaje udarów, jak również pacjentów, którzy nie mieli tego powikłania, i wynosiła odpowiednio 158, 146 i 135 mm Hg. Absolutne obniżenie występowania zdarzeń wieńcowych wynosiło przy terapii ASA 2,3, a warfaryną 2,6 na 1000 pacjentów rocznie. Efekt stosowania ASA był silniej wyrażony

may be the fact that the idea of using low doses of methotrexate to treat inflammatory diseases was based on adenosine synthesis stimulation. Furthermore, there is a fundamental difference in the mechanism of action of aspirin and non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) which inhibit the enzymatic activity of cyclooxygenase-2. Low-dose aspirin also inhibits the transcription of its gene(2).

Scientific evidence in support of this thesis are described below.

In the TPT study, aspirin was used in a low-dose of 75 mg/day(8); the study enrolled patients with several risk factors for coronary heart disease (CHD), including smoking, family history of CHD, elevated blood pressure, cholesterol, fibrinogen and clotting factor VII activity. Basing on the risk factor total CHD risk was estimated. The study population consisted of 5499 men aged 45–69 years, who were assigned: warfarin in monotherapy (INR – 1.5), aspirin at a dose of 75 mg/day in monotherapy, a combination of warfarin with aspirin or placebo. It was shown that the risk of cardiovascular events in the study population was higher than in other similar primary prevention studies, and was equal to 1.71% per year. The total number of fatal and non-fatal myocardial infarction and sudden cardiac deaths decreased similarly – by about 20%, in both warfarin and aspirin monotherapy, and when aspirin was combined with warfarin the 34% risk reduction was statistically significant. The use of warfarin was associated with a reduction in fatal (39%), and the use of aspirin – in non-fatal cases of CHD (32%). However, the combination of warfarin with aspirin increased incidence of fatal stroke, haemorrhagic stroke, and bleeding compared with aspirin alone or warfarin. Patients with haemorrhagic stroke had higher mean systolic blood pressure than in patients with other stroke types or patients without this event (158 vs. 146 vs. 135 mm Hg, respectively). The absolute reduction in the incidence of coronary events for aspirin was 2.3, and for warfarin 2.6 per 1000 patients per year. The effect of aspirin was more apparent in patients with a baseline systolic blood pressure of 130 mm Hg (risk reduction of 45%), and was not observed when blood pressure was 145 mm Hg (–6%). Therefore it was stated that the recommendation of aspirin for primary prevention is better than the use of oral anticoagulants, due to the higher risk of bleeding, and the lack of significant advantages of oral anticoagulants in reducing coronary events compared with aspirin. In addition, when taking older oral anticoagulants constant monitoring of INR is necessary.

In the PPP study(10) (which was prematurely terminated due to the publication of the results of other studies demonstrating the effectiveness of aspirin in primary prevention) aspirin was administered at a dose of 100 mg/day in patients with at least one risk factor for CHD. In total, the study included 4500 patients, who were followed-up for the mean time of 3.6 years. The risk of myocardial infarction and stroke in aspirin group decreased by 31% and 33%, respectively (unpublished data). There was a significant reduction in cardiovascular mortality – 44%, and total cardiovascular events risk (cardiovascular death, nonfatal myocardial infarction and stroke, TIA, stable coronary artery disease, peripheral atherosclerosis) – 23%.

u osób z wyjściowym skurczowym ciśnieniem tętniczym 130 mm Hg (zmniejszenie ryzyka o 45%) i praktycznie nie został odnotowany przy ciśnieniu tętniczym 145 mm Hg (–6%). Na tej podstawie sformułowano tezę, że zalecenie ASA w profilaktyce pierwotnej jest bardziej pożądane niż stosowanie doustnych antykoagulantów, w związku z wyższym ryzykiem krwawień, a także brakiem znaczących zalet tych ostatnich w zmniejszaniu liczby zdarzeń wieńcowych w porównaniu z ASA. Ponadto podczas przyjmowania doustnych antykoagulantów starszej generacji konieczna jest stała kontrola wartości INR.

W badaniu PPP⁽¹⁰⁾, które zostało przedterminowo zakończone w związku z opublikowaniem wyników innych badań dowodzących efektywności stosowania ASA w prewencji pierwotnej, ASA podawano w dawce 100 mg/dobę osobom, u których występował co najmniej jeden czynnik ryzyka ChNS. Łącznie do badania włączono 4500 pacjentów. Średni czas obserwacji wynosił 3,6 roku. Ryzyko zawału mięśnia serca i udaru mózgu przy terapii ASA zmniejszyło się o podobną wartość – odpowiednio 31% i 33% (dane nieopublikowane). Odnotowano istotną redukcję śmiertelności sercowo-naczyniowej – o 44%, a wszystkich zdarzeń sercowo-naczyniowych (śmierć sercowo-naczyniowa, niezakończone zgonem zawały mięśnia sercowego i udary, TIA, stabilna choroba wieńcowa, miażdżycza tętnic obwodowych) – o 23%.

W 2002 roku opublikowano wyniki metaanalizy wszystkich pięciu badań dotyczących pierwotnej profilaktyki zdarzeń sercowo-naczyniowych, które obejmowały około 60 000 pacjentów⁽¹¹⁾. Stwierdzono, że zalecenie stosowania ASA istotnie zmniejsza ryzyko pierwszego w życia zawału serca o 32%, a ogólnej liczby incydentów sercowo-naczyniowych – o 15%. Nie wykazano statystycznie znaczącego wpływu ASA na ogólną śmiertelność i ogólną liczbę udarów mózgu, jednakże ich liczba w żadnym badaniu objętym metaanalizą nie była znacząca. Częstość udarów krwotocznych i krwawień żołądkowo-jelitowych u pacjentów, którzy otrzymywali ASA, była wyższa odpowiednio 1,4- i 1,7-krotnie. Z metaanalizy badań poświęconych profilaktyce pierwotnej wynika, że przyjmowanie ASA pozwala zapobiec 6–20 zawałom mięśnia sercowego u 1000 pacjentów z 5-procentowym ryzykiem rozwoju zdarzeń naczyniowych w ciągu 5 lat, ale może też spowodować 0–2 udary krwotoczne i 2–4 krwawienia żołądkowo-jelitowe. Jednocześnie u osób z 1-procentowym ryzykiem powikłań naczyniowych w ciągu 5 lat przyjmowanie ASA pozwala uniknąć tylko 1–4 przypadków zawału mięśnia sercowego, przy analogicznym ryzyku powstania udarów krwotocznych i krwotoków żołądkowo-jelitowych. Należy jednak podkreślić, że dotychczasowe wytyczne Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego sceptycznie podchodzą do stosowania ASA u pacjentów w prewencji pierwotnej CVD.

ZASTOSOWANIE ASA U CHORYCH Z OSTRYM ZESPOŁEM WIEŃCOWYM

Zgodnie z ostatnimi (2012 r.) zaleceniami Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego dotyczącymi prowadzenia

In 2002, the results of a meta-analysis of all five studies on the primary prevention of cardiovascular events, which included approximately 60 000 patients, were published⁽¹¹⁾. It showed that the use of aspirin significantly reduces the risk of first-ever myocardial infarction by 32%, and the risk of cardiovascular events – by 15%. No statistically significant effect of aspirin on total mortality and the risk of strokes was shown, but none of the studies included in the meta-analysis provided a number of such events sufficient for proper statistical analysis. The incidence of haemorrhagic stroke and gastrointestinal bleeding in patients who received aspirin was 1.4- and 1.7-fold higher, respectively. The meta-analysis of aspirin for the primary prevention showed that by using aspirin in 1000 patients with a 5-percent risk of developing vascular events in 5 years, we prevent 6–20 myocardial infarctions, but we also cause 0–2 haemorrhagic strokes, and 2–4 gastrointestinal bleedings. While in patients with 1-percent risk of developing vascular events, aspirin prevents only 1–4 cases of myocardial infarction per 1000 treated patients, with a corresponding risk of haemorrhagic stroke and gastrointestinal bleeding. It should be noted that the present guidelines of the European Society of Cardiology are sceptical about the use of aspirin in primary prevention of CVD.

ASPIRIN IN ACUTE CORONARY SYNDROME PATIENTS

According to the latest 2012 guidelines of the European Society of Cardiology concerning patients with ST-segment elevation acute coronary syndrome (ACS), aspirin is recommended for all patients without contraindications for such treatment⁽¹²⁾. The first dose of aspirin (150–325 mg) should be taken as soon as possible (even chewed), then the aspirin is used at a dose of 75–160 mg/day. It was proven that aspirin at a dose of 75–325 mg/day significantly reduces the number of deaths and recurrent myocardial infarction in patients with ACS. The beneficial, preventive effect is maintained when we continue to use aspirin also after the acute phase of the ACS⁽¹³⁾. A meta-analysis of four studies (3096 patients) compared the aspirin with placebo. It proved that death or myocardial infarction occurred in 5.2% of patients in the aspirin group, while in the placebo group in 11.8% of patients⁽²⁾. It was proven that aspirin in patients with ACS should be administered as soon as possible, at the time of the first appearance of symptoms, and continued indefinitely. However, this prolonged administration of aspirin is often associated with complications, especially in high-risk patients.

ASPIRIN IN PATIENTS AFTER PERCUTANEOUS CORONARY INTERVENTIONS

According to ACC/AHA/SCAI/ESC (2005, 2007) guidelines^(2,14) after percutaneous coronary interventions aspirin 162–325 mg should be recommended during the first month after implantation of a bare metal stent, 3 months

chorych z ostrym zespołem wieńcowym (OZW) z uniesieniem odcinka ST rekomenduje się stosowanie ASA u wszystkich pacjentów bez przeciwwskazań do takiego leczenia⁽¹²⁾. Pierwszą dawkę (150–325 mg) należy przyjąć jak najszybciej (nawet przeżuć), następnie preparat stosuje się w dawce 75–160 mg/dzień. Udowodniono, że ASA w dawkach 75–325 mg/dobę istotnie zmniejsza liczbę zgonów i powtórnych zawałów mięśnia sercowego u chorych z OZW. Kontynuując stosowanie ASA po stabilizacji stanu pacjentów, osiąga się odległy korzystny efekt prewencyjny⁽¹³⁾.

W metaanalizie czterech badań (3096 pacjentów), po ujawnieniu efektywności ASA w porównaniu z placebo, udowodniono, że przy stosowaniu kwasu acetylosalicylowego zgon albo zawał mięśnia sercowego występuje w 5,2% przypadków, a w grupie placebo – w 11,8%⁽²⁾. Wykazano, że ASA u chorych z OZW należy zalecać możliwie jak najwcześniej, w momencie pojawienia się pierwszych objawów choroby, i kontynuować stosowanie bezterminowo. Jednakże takie postępowanie często wiąże się z powikłaniami, zwłaszcza u obciążonych pacjentów.

STOSOWANIE ASA U PACJENTÓW PO PRZEZSKÓRNYCH INTERWENCJACH WIEŃCOWYCH

Zgodnie z zaleceniami ACC/AHA/SCAI/ESC (2005, 2007 r.)^(2,14) po przezskórnych interwencjach wieńcowych należy zalecać ASA w dawce 162–325 mg w ciągu pierwszego miesiąca przy zastosowaniu stentu metalowego, 3 miesięcy – stentu powlekanego sirolimusem i 6 miesięcy – stentu powlekanego paklitakselem. Następnie bezterminowo zaleca się ASA w dawce 75–162 mg. U pacjentów z dolegliwościami ze strony przewodu pokarmowego możliwe jest równoczesne zastosowanie ASA z inhibitorem pompy protonowej.

PROWADZENIE TERAPII PRZECIWZAKRZEPOWEJ I PRZECIWPŁYTKOWEJ PO POMOSTOWANIU AORTALNO-WIEŃCOWYM

Zagadnienie terapii przeciwzakrzepowej i przeciwpłytkowej u chorych po pomostowaniu aortalno-wieńcowym (*coronary artery bypass grafting, CABG*) pozostaje aktualne klinicznie, ponieważ z oddziału chirurgicznego pacjent trafia do kardiologa w opiece ambulatoryjnej. Bardzo ważne jest dalsze odpowiednie prowadzenie takiego chorego. W przypadku operacji CABG z wycięciem tętniaka i trombektomią dość często zalecane jest leczenie przeciwzakrzepowe. Stwierdzono, że stosowanie ASA w ciągu roku po CABG poprawia drożność pomostów żylnych. ASA obniża śmiertelność pooperacyjną, zmniejsza ryzyko zawału serca, udaru mózgu, niewydolności nerek, zawału jelita i przy braku przeciwwskazań powinien być zalecany wszystkim chorym, u których przeprowadzono CABG⁽¹⁵⁾. Stosowanie ASA

– after a sirolimus-coated stent, and 6 months – after paclitaxel-coated stent. Then aspirin at a dose of 75–162 mg is recommended indefinitely. In patients at risk of the gastrointestinal complications, co-administration of aspirin and a proton pump inhibitor may be considered.

MANAGING ANTIPLATELET THERAPY AFTER CORONARY ARTERY BYPASS GRAFTING

The proper management of antiplatelet and anticoagulant therapy in patients after coronary artery bypass grafting (CABG) remains clinically valid for cardiologists, especially that all of the surgical patient need further ambulatory treatment. The proper, further management of CABG patients is very important. Especially, when CABG is associated with thrombectomy, often some form of the anticoagulation is recommended. It was shown that the use of aspirin within one year after CABG improves the patency of vein grafts. Aspirin reduces postoperative mortality, reduces the risk of myocardial infarction, stroke, kidney failure, and bowel infarction. It should be recommended for all patients who underwent CABG and have no contraindications for such treatment⁽¹⁵⁾. Aspirin should be initiated within the first 6 hours after surgery.

Physicians should remember that the aspirin treatment prior to CABG is associated with an increased risk of postoperative bleeding complications. It was found that in patients receiving aspirin before surgery wound healing is slower, haemorrhages requiring re-sternotomy occur more frequently, and blood transfusion is needed more often. Therefore, in relatively “stable” CHD patients, it is recommend to withdraw aspirin for 7–10 days prior to the surgery. This time-out refers also to the administration of clopidogrel. In urgent cases, when we are not able to prepare the patient for surgery, we should continue administering aspirin, because the benefits of its use outweigh the possible risk of bleeding complications⁽¹⁶⁾. One cannot forget about additional methods of reducing blood loss, such as autologous blood transfusions or minimally invasive off-pump surgeries.

ASPIRIN IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION

According to the European guidelines for the management of hypertension from 2013, the use of anticoagulation therapy in patients with hypertension must be based on a comprehensive cardiovascular risk assessment and/or occurrence of organ damage caused by hypertension⁽¹⁷⁾. The evidence for beneficial effects of aspirin in hypertensive patients were obtained from a randomized double-blind trial, known by the acronym HOT⁽⁹⁾. The study included over 19 000 patients with hypertension, and diastolic blood pressure of 100–115 mm Hg, aged 50–80 years, in whom therapy with felodipine and – if it was necessary – other antihypertensives was used. Patients were randomized into three groups, with target diastolic blood

należy rozpocząć w ciągu pierwszych 6 godzin po operacji. Trzeba pamiętać, że leczenie ASA przed CABG wiąże się ze zwiększeniem ryzyka pooperacyjnych powikłań krwotocznych. Stwierdzono, że u chorych otrzymujących ASA przed operacją gojenie rany wydłuża się, częściej zdarzają się krwotoki wymagające ponownej sternotomii i częściej konieczne jest przetoczenie krwi. W związku z tym u stosunkowo „stabilnych” pacjentów z ChNS zaleca się odstawienie ASA na 7–10 dni przed planowanym zabiegiem. Ten *time-out* odnosi się również do podawania klopidogrelu. W pilnych przypadkach klinicznych, kiedy nie mamy możliwości przygotowania pacjenta do operacji, nie należy odstawiać ASA, ponieważ korzyści z jego zastosowania przewyższają ryzyko możliwych powikłań krwotocznych⁽¹⁶⁾. Nie można zapominać o takich sposobach zmniejszenia strat krwi, jak autotransfuzja krwi czy wykonanie małoinwazyjnych operacji typu *off-pump*.

ZASTOSOWANIE ASA U CHORYCH Z NADCIŚNIENIEM TĘTNICZYM

Zgodnie z europejskimi wytycznymi dotyczącymi leczenia nadciśnienia tętniczego z 2013 roku kwestia zastosowania terapii przeciwzakrzepowej u chorych z nadciśnieniem tętniczym musi opierać się na kompleksowej ocenie ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego i/lub na występowaniu powikłań narządowych nadciśnienia tętniczego⁽¹⁷⁾. Dowody na korzyści ze stosowania ASA u chorych z nadciśnieniem tętniczym uzyskano w randomizowanym badaniu przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, nazwanym akronimem HOT⁽⁹⁾. Badanie obejmowało ponad 19 000 pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, z wartościami rozkurczowego ciśnienia tętniczego 100–115 mm Hg, w wieku 50–80 lat, u których zastosowano terapię felodypiną i – jeżeli było to konieczne – inne leki hipotensyjne. Chorzy zostali w losowy sposób podzieleni na trzy grupy, z docelowymi wartościami rozkurczowego ciśnienia tętniczego ≤ 90 , ≤ 85 i ≤ 80 mm Hg, a także randomizowani do grup przyjmujących ASA w dawce 75 mg/dobę albo placebo. Średni czas obserwacji wyniósł 3,8 roku. Zastosowanie ASA zmniejszało ryzyko zawału mięśnia sercowego o 36%, a ogólna liczba incydentów sercowo-naczyniowych (zawał serca, udar mózgu, zgon sercowo-naczyniowy) obniżyła się o 15%. Najniższa częstość zdarzeń sercowo-naczyniowych została odnotowana przy osiągnięciu średniego rozkurczowego ciśnienia tętniczego równego 82,6 mm Hg, a najniższe ryzyko zgonu sercowo-naczyniowego – przy wartości rozkurczowego ciśnienia tętniczego 86,5 mm Hg. Bezpieczne było także obniżenie rozkurczowego ciśnienia tętniczego poniżej tej wartości.

Zmniejszenie absolutnego ryzyka zawału mięśnia sercowego przy terapii ASA wynosiło 1,5 zawału serca na 1000 leczonych pacjentów rocznie. Zarówno w badaniu TPT, jak i HOT przy stosowaniu ASA nie odnotowano zwiększenia ogólnej liczby udarów mózgu, w tym również krwotocznych⁽⁹⁾. W badaniu HOT po raz pierwszy wykazano

pressure ≤ 90 , ≤ 85 or ≤ 80 mm Hg, and into groups receiving aspirin at a dose of 75 mg/day or placebo. The mean follow-up was 3.8 years. The use of aspirin reduced the risk of myocardial infarction by 36%, and the total number of cardiovascular events (myocardial infarction, stroke, cardiovascular death) – by 15%. The lowest incidence of cardiovascular events was observed in the group which reached mean diastolic blood pressure of 82.6 mm Hg, and the lowest risk of cardiovascular death – in the group with diastolic blood pressure of 86.5 mm Hg. Reduction in diastolic blood pressure below these values was also safe.

The absolute risk reduction of myocardial infarction associated with aspirin was 1.5 myocardial infarctions per 1000 patients treated per year. Both in the TPT, and HOT study, aspirin was not associated with an increase in total number of strokes, and number of haemorrhagic strokes⁽⁹⁾. The HOT study was the first to demonstrate the benefits associated with low-dose aspirin in hypertensive patients (provided proper antihypertensive therapy), reflected by a reduction in the risk of myocardial infarction without increasing the risk of haemorrhagic stroke.

It should be noted that in hypertensive patients, aspirin should be recommended for secondary prevention, after taking into account the risk of bleeding. Low doses should be used in patients without cardiovascular disease, older than 50 years of age, with a moderate increase in the serum creatinine, or at high risk of cardiovascular disease diseases. Aspirin may be used only after stabilization of blood pressure values, to avoid the risk of haemorrhagic stroke.

Main groups of drugs used in hypertensive patients include angiotensin converting enzyme inhibitors (ACEI). However, ACEI and aspirin have opposing effects on cyclooxygenase and prostacyclin synthesis. Recently additional features of ACEI were discovered. ACEI affect the distribution of bradykinin, prostacyclin, and nitric oxide. How do ACEI interact with the vascular smooth muscles? Firstly, it causes a multi-level distortion of angiotensin II formation (extra- and intracellular action), and secondly, acts on the endothelium, that affects the cyclooxygenase enzyme, which determines the synthesis of two important substances: thromboxane and prostacyclin⁽²⁾. While aspirin irreversibly binds to the active sites on the wall of the hydrophobic channel leading from the surface to the deep structures of the cyclooxygenase-1 molecule. Aspirin acetylates active site of cyclooxygenase-1, and blocks the transport of arachidonic acid – the substrate for the synthesis of prostaglandins and thromboxanes (which enhances platelet aggregation). By blocking cyclooxygenase, aspirin inhibits the formation of both prostacyclin and thromboxane. When we use small-dose aspirin, we block the synthesis of thromboxane and the antiaggregatory effect of prostacyclin is not suppressed. If the aspirin dose exceeds 160 mg, and comes up to 300 mg or more – prostacyclin synthesis is disturbed. Therefore, in recent years the use of aspirin is in a low-dose of about 75 mg, which should not interfere with the synthesis of prostacyclin, is recommended.

korzyści z zastosowania małych dawek ASA przy nadciśnieniu tętniczym (pod warunkiem prawidłowego leczenia hipotensyjnego), co wyrażało się obniżeniem ryzyka zawału mięśnia sercowego bez podwyższenia ryzyka udaru krwotocznego.

Trzeba zaznaczyć, że u chorych z nadciśnieniem tętniczym w prewencji wtórnej ASA należy zalecać, biorąc pod uwagę ryzyko krwawienia. Niskie dawki powinny stosować pacjenci bez chorób układu sercowo-naczyniowego, w wieku powyżej 50 lat, z umiarkowanym zwiększeniem stężenia kreatyniny albo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego. ASA można zalecać po stabilizacji ciśnienia tętniczego, by uniknąć ryzyka rozwoju udaru krwotocznego.

Wiadomo, że do podstawowej grupy leków hipotensyjnych należą inhibitory konwertazy angiotensyny (ACEI). Jednakże inhibitory ACEI i ASA mają przeciwstawny wpływ na cykllooksyzogenezę i syntezę prostacykliny. Ostatnio odkryto dodatkowe funkcje ACEI. Inhibitory konwertazy angiotensyny wpływają na rozkład bradykininy, a także syntezę prostacykliny i tlenku azotu. W jaki sposób ACEI działają na mięśnie gładkie naczyń? Po pierwsze na skutek zakłócenia tworzenia angiotensyny II na różnych poziomach (działanie poza- i wewnątrzkomórkowe), a po drugie przez oddziaływanie na śródbłonek – wpływ na enzym cykllooksyzogenezę, który warunkuje syntezę dwóch bardzo ważnych substancji: z jednej strony tromboksanu, z drugiej prostacykliny⁽²⁾. Z kolei ASA nieodwracalnie wiąże się z miejscami aktywnymi na ścianie hydrofobowego kanału molekuly cykllooksyzogenazy-1, prowadzącego z jej powierzchni do struktur głębokich. Acetylując miejsca aktywne cykllooksyzogenazy-1, ASA blokuje transport kwasu arachidonowego – substratu do syntezy prostaglandyn i tromboksanów. Rola tromboksanu polega właśnie na tym, żeby wzmacniać agregację płytek krwi. Blokując cykllooksyzogenezę, ASA hamuje powstawanie zarówno prostacykliny, jak i tromboksanu. Przy zastosowaniu małych dawek ASA blokowana jest synteza tromboksanu i odbywa się antyagregacyjne działanie bez blokady prostacykliny. Jeśli dawka ASA przekracza 160 mg, dochodzi do 300 mg i więcej – synteza prostacykliny zostaje zakłócona. Dlatego w ostatnich latach stosowanie ASA zalecano w bardzo małej dawce, około 75 mg, przy której nie powinien on zakłócać syntezy prostacykliny.

Mechanizmy blokady cykllooksyzogenazy bywają różnie opisywane, ale ASA nieodwracalnie acetyluje cykllooksyzogenezę-1 i cykllooksyzogenezę-2, czyli blokuje oba enzymy, przy czym w większym stopniu cykllooksyzogenezę-1. W związku z tym brak jest podstaw do tego, żeby rezygnować z terapii ASA u chorych otrzymujących ACEI. Rutynowa zamiana ASA na kłopidogrel albo pośrednie antykoagulanty również nie jest zalecana.

CZYNNIK PŁCI W STOSOWANIU ASA

W większości badań dotyczących prewencji pierwotnej braku udział mężczyźni i tylko do dwóch z nich (HOT i PPP)

Mechanisms of cyclooxygenase blockade are described by various means, but it is certain that aspirin irreversibly acetylates cyclooxygenase-1 and cyclooxygenase-2, therefore blocks both enzymes (more potently in case of cyclooxygenase-1). Therefore, there is no need to resign from aspirin therapy in patients receiving ACEI. Routine aspirin replacement with clopidogrel or other anticoagulants is also not recommended.

GENDER-SPECIFIC FACTORS ASSOCIATED WITH THE USE OF ASPIRIN

Most studies concerning primary prevention concerned men and only two studies (HOT and PPP) also enrolled women. In the HOT study the positive effect of aspirin expressed by a decrease in the number of cardiovascular events was observed only in men – in women benefit from aspirin have not been established. In the PPP study, effectiveness of aspirin was equal in men and women, but the study was prematurely terminated.

At the beginning of the 80s, a large prospective Nurses' Health Study was conducted. In the study aspirin was administered to nurses without a history of CHD, stroke or cancer⁽¹⁷⁾. 87 678 women aged 34–65 years, who received aspirin in different doses, participated in the study, during the 6-years of its course. The risk of nonfatal acute myocardial infarction and sudden cardiac death in subjects who regularly took 1–6 tablets of aspirin per week decreased significantly by 25%. In addition, there was a trend toward decreased risk of cardiovascular death, risk of cardiovascular events (–11% and –15%, respectively). Aspirin showed no effect on the incidence of strokes. It is worth noting that the positive effect of aspirin was not significant in women under 50 years of age – because only 22 and 23 myocardial infarctions per 100 thousand patients a year were recorded in aspirin users and non-users respectively. At the same time in the older age groups the effectiveness of aspirin was significantly higher. Among women aged 50–54 years, the number of myocardial infarction in using and not using aspirin was 62 and 121, and in the group 55 years and more – 112 and 165 per 100 thousand patients a year, respectively. Positive effect of aspirin was not observed in subjects who used more than 6 tablets per week.

Based on results of the large, 10-year randomized Women's Health Study, in which a clinical evaluation of low-dose aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease among 40 000 initially healthy women aged over 45 years was conducted, we found that taking aspirin reduces the risk of first-ever stroke by 30%, and myocardial infarction – by 34%⁽¹⁸⁾. In 2011 the American Heart Association, renewed its recommendations for the prevention of cardiovascular disease and included new information regarding the use of aspirin in patients at all age, highlighting the significant role of aspirin in women over 65 years of age⁽¹⁹⁾. In addition, it recommended the use of aspirin in young women at high risk of developing cardiovascular disease, also atherosclerosis-related.

zostały włączone kobiety. W badaniu HOT pozytywny efekt stosowania ASA wyrażony zmniejszeniem liczby zdarzeń sercowo-naczyniowych odnotowano tylko u mężczyzn – u kobiet korzyści z zalecenia przyjmowania ASA nie zostały stwierdzone. W PPP efektywność ASA była równoważna u mężczyzn i kobiet, jednak badanie to zostało zakończone przedterminowo.

Na początku lat 80. zorganizowano duże prospektywne badanie Nurses' Health Study, w którym ASA zalecono pielęgniarkom bez wywiadu ChNS, udaru mózgu czy choroby nowotworowej⁽¹⁷⁾. W badaniu trwającym 6 lat uczestniczyło 87 678 kobiet w wieku 34–65 lat, które przyjmowały ASA w różnych dawkach. Ryzyko niezakończzonego zgonem świeżego zawału mięśnia sercowego i nagłego zgonu sercowego u badanych, które regularnie przyjmowały 1–6 tabletek ASA w tygodniu, istotnie zmalało o 25%. Ponadto obserwowano tendencję do zmniejszania się ryzyka zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych i liczby incydentów sercowo-naczyniowych (odpowiednio –11% i –15%). Nie odnotowano wpływu ASA na częstość występowania udarów mózgu. Warto zaznaczyć, że pozytywne oddziaływanie ASA nie było istotne u kobiet poniżej 50. roku życia – wśród stosujących i niestosujących ASA odnotowano odpowiednio 22 i 23 zawały mięśnia sercowego na 100 000 pacjentów rocznie. Jednocześnie w starszych grupach wiekowych efektywność ASA była istotnie wyższa. Wśród kobiet w wieku 50–54 lat liczba zawałów mięśnia sercowego u stosujących i niestosujących ASA wynosiła 62 i 121, a w grupie 55 lat i więcej – 112 i 165 na 100 000 pacjentów rocznie. Pozytywnego efektu ASA nie zaobserwowano u badanych, które stosowały powyżej 6 tabletek w tygodniu.

Na podstawie wyników dużego, 10-letniego randomizowanego badania Women's Health Study, podczas którego przeprowadzono kliniczną ocenę niskich dawek ASA w profilaktyce pierwotnej chorób układu sercowo-naczyniowego wśród 40 000 wyjściowo zdrowych kobiet w wieku powyżej 45 lat, stwierdzono, że u przyjmujących ASA ryzyko pierwszego w życiu udaru mózgu zmniejszyło się o 30%, a zawału mięśnia sercowego – o 34%⁽¹⁸⁾. Amerykańskie Towarzystwo Kardiologiczne w 2011 roku odnowiło rekomendacje dotyczące zapobiegania chorobom sercowo-naczyniowym, do których włączono nową informację dla lekarzy odnośnie do zastosowania ASA u pacjentek w każdym wieku, przy czym podkreślono znaczącą rolę kwasu acetylosalicylowego u kobiet powyżej 65. roku życia⁽¹⁹⁾. Ponadto zaleca się stosowanie ASA u kobiet młodych z podwyższonym ryzykiem rozwoju chorób sercowo-naczyniowych, także związanych z niedokrwieniem.

ZASTOSOWANIE ASA W PROFILAKTYCE I LECZENIU CHORYCH Z UDAREM MÓZGU

Jeszcze w 2006 roku w zaleceniach dotyczących prewencji u pacjentów po przebytych udarze mózgu albo TIA stwierdzono, że jednym z podstawowych działań prewencyjnych

ASPIRIN IN PREVENTION AND TREATMENT OF STROKE

In 2006, the guidelines for secondary prevention in patients with previous stroke or TIA stated that one of the basic preventive measures in this group of patients is antithrombotic therapy* (tab. 1)^(20,21).

According to those guidelines in the prevention of stroke patients who have had a stroke or TIA should receive antithrombotic agents: aspirin, ticlopidine, clopidogrel, dipyridamole for a period of not less than three years⁽²⁰⁾ – this recommendation was based on a meta-analysis concerning the effectiveness of anticoagulants in patients with history of TIA or stroke. It has been shown that long-term (3-year) use of aspirin reduces the risk of recurrent stroke, myocardial infarction and cardiovascular death by an average of 18–22%⁽²⁾.

Currently, aspirin is recommended for most patients with previous stroke or TIA, but in some patients using aspirin, ischemic cardiovascular events occur despite the use of the drug – which in some cases may be caused by aspirin resistance, which incidence may be up to 40%. In this case, physicians should recommend other anticoagulants or a combination of aspirin with other drugs^(22–24).

ROLE OF ASPIRIN RESISTANCE IN THE DEVELOPMENT OF THROMBOTIC COMPLICATIONS

Aspirin is defined as an inability to prevent the development of thrombotic complications despite the aspirin use, or as an inadequate inhibition of platelet function, shown in the laboratory tests (i.e. bleeding time, optical or semi-automatic aggregometry, determination of P-selectin expression, thromboxane A₂ metabolites)^(25,26). The number of patients with aspirin resistance is estimated to be 1–68%.

It has been proven that the evidence of ineffective platelet inhibition caused by aspirin, which is visible only in the laboratory results, may be prognostically unfavourable. In 2002 an analysis of the HOPE study was published⁽²⁷⁾, it aimed to examine the relationship between the incidence of myocardial infarction, stroke and cardiovascular death and presence of aspirin resistance in 976 patients at high cardiovascular risk. Platelet activity was determined basing on the urinary excretion of 11-dehydro-thromboxane B₂ – a stable metabolite of thromboxane A₂, which is formed in platelets during the aggregation process⁽²⁸⁾. The study showed that the probability of primary endpoint occurrence rose with the increasing concentrations of 11-dehydro-thromboxane

* From the Editor: The 2014 American guidelines recommend for all patients with history of ischaemic stroke of non-cardioembolic aetiology to receive antiplatelet therapy to reduce the risk of stroke or cardiovascular events. Recommended antiplatelet agent is aspirin – 50–325 mg/day, also aspirin at very low dose (25 mg) in combination with the sustained-release dipyridamole (200 mg two times a day) may be considered.

w tej grupie jest leczenie przeciwzakrzepowe* (tab. 1)^(20,21). Według tamtych wytycznych w prewencji udaru mózgu chorzy, którzy przeszli udar mózgu albo TIA, powinni przyjmować przez okres nie krótszy niż 3 lata środki przeciwzakrzepowe: ASA, tiklopidynę, kłopidogrel lub dipirydamol⁽²⁰⁾ – podstawą tego zalecenia jest metaanaliza badań poświęconych ocenie efektywności środków przeciwzakrzepowych u chorych z TIA albo udarem mózgu w wywiadzie. Wykazano, że długotrwałe (3-letnie) stosowanie ASA obniża ryzyko powtórnego udaru, zawału mięśnia sercowego oraz zgonu sercowo-naczyniowego średnio o 18–22%⁽²⁾. Obecnie ASA najczęściej zaleca się większości chorych po przebytym udarze mózgu albo TIA, jednakże u części osób stosujących ASA niedokrwiennie zdarzenia sercowo-naczyniowe występują pomimo stosowania leku – w części przypadków przyczyną może być oporność na ASA, której częstość występowania może sięgać 40%. W takim przypadku należy zalecać inne leki przeciwzakrzepowe albo ich kombinację z ASA^(22–24).

ROLA OPORNOŚCI NA ASA W POWSTAWANIU POWIKŁAŃ ZAKRZEPOWYCH

Oporność na ASA określa się jako jego niezdolność do zapobiegania rozwojowi powikłań zakrzepowych, jak również do adekwatnego hamowania funkcji płytek krwi, wykazywaną na podstawie testów laboratoryjnych (czas krwawienia, agregometria optyczna albo półautomatyczna, określenie ekspresji selektyny P, metabolitów tromboksanu A₂ itd.)^(25,26). Odsetek chorych opornych na ASA waha się w zakresie 1–68%.

Udowodniono, że stwierdzenie laboratoryjnych cech nieefektywnego działania ASA może być prognostycznie niekorzystne. W 2002 roku opublikowano analizę badania HOPE⁽²⁷⁾, którego celem było zbadanie zależności między częstością występowania zawału mięśnia sercowego, udaru mózgu i zgonu sercowo-naczyniowego a obecnością oporności na ASA u 976 chorych z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym. Aktywność płytek krwi określano na podstawie stężenia wydalanego z moczem 11-dehydro-tromboksanu B₂ – stabilnego metabolitu tromboksanu A₂, tworzącego się w płytkach krwi w procesie ich agregacji⁽²⁸⁾. Badanie wykazało, że prawdopodobieństwo wystąpienia pierwotnego punktu końcowego rosło wraz ze wzrostem stężenia 11-dehydro-tromboksanu B₂ w moczu. W prospektywnym badaniu Gum i wsp.⁽²⁹⁾, przeprowadzonym w 2003 roku, oporność na ASA u pacjentów z rozpoznaną chorobą sercowo-naczyniową oceniano metodą optycznej agregacji płytek

* Od Redakcji: W wytycznych amerykańskich z 2014 roku podano zalecenie, aby u wszystkich pacjentów z niedokrwiennym udarem mózgu, nie o etiologii sercowo-zatorowej stosować leczenie przeciw-płytkowe w celu redukcji kolejnego udaru mózgu lub incydentów sercowo-naczyniowych. Zalecane w tym celu jest stosowanie ASA w dawce 50–325 mg/d w monoterapii, rozważyć można również stosowanie ASA w bardzo małej dawce (2 mg) w połączeniu z dipirydamolem o przedłużonym uwalnianiu (200 mg 2 razy na dobę).

W prewencji pierwotnej**

Primary prevention**

Dla mężczyzn:

In men:

ASA wykazuje pewną skuteczność w zapobieganiu zawałom serca. ASA zwiększa ryzyko krwawienia z przewodu pokarmowego i udaru krwotocznego mózgu.

Ocena ryzyka zawału mięśnia serca w zależności od wieku:

- 45–49 lat – 10-letnie ryzyko wynosi 4%
- 60–69 lat – 10-letnie ryzyko wynosi 9%
- 70–79 lat – 10-letnie ryzyko wynosi 12%

Aspirin shows some effectiveness in myocardial infarction risk reduction.

Aspirin increases risk of gastrointestinal bleeding and haemorrhagic stroke.

Myocardial infarction risk according to age:

- 45–49 years – 10-year risk equal 4%
- 60–69 years – 10-year risk equal 9%
- 70–79 years – 10-year risk equal 12%

Dla kobiet:

In women:

ASA jest skuteczny w zapobieganiu udarom niedokrwiennym mózgu. W stosunku do grupy mężczyzn ASA nieznacznie wpływa na rozwój ryzyka krwawienia z przewodu pokarmowego.

Ocena ryzyka zawału mięśnia sercowego w zależności od wieku:

- 55–59 lat – 10-letnie ryzyko wynosi 3%
- 60–69 lat – 10-letnie ryzyko wynosi 8%
- 70–79 lat – 10-letnie ryzyko wynosi 11%

Aspirin is effective in ischaemic stroke prevention.

Comparing to men, aspirin does not alter significantly the risk of gastrointestinal bleeding in women.

Myocardial infarction risk according to age:

- 55–59 years – 10-year risk equal 3%
- 60–69 years – 10-year risk equal 8%
- 70–79 years – 10-year risk equal 11%

W profilaktyce wtórnej

Secondary prevention

Zaleca się stosowanie ASA po zawale mięśnia sercowego, udarze niedokrwiennym mózgu, rozpoznanej chorobie wieńcowej, chorobie tętnic obwodowych lub tętnic mózgowych.

Aspirin is recommended in patients with history of myocardial infarction, ischaemic stroke, coronary artery disease, peripheral artery disease or cerebral artery disease.

** Od Redakcji: Obecne wytyczne Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego dotyczące m.in. prewencji CVD, leczenia nadciśnienia tętniczego oraz cukrzycy nie zalecają stosowania ASA w prewencji pierwotnej incydentów sercowo-naczyniowych u pacjentów bez współistniejących czynników ryzyka CVD.

** From the Editor: Current guidelines of the European Society of Cardiology concerning CVD prevention, arterial hypertension or diabetes do not recommend using aspirin in primary prevention of CVD in patient without additional risk factors.

Tab. 1. Algorytm stosowania ASA w prewencji pierwotnej i wtórnej chorób układu sercowo-naczyniowego

Tab. 1. Algorithm of aspirin use in primary and secondary prevention of the cardiovascular disease

B₂ in urine. In another prospective study conducted in 2003 by Gum *et al.*⁽²⁹⁾, aspirin resistance in patients with known cardiovascular disease was assessed by optical platelet aggregation. Aspirin resistance after 7 days of treatment with aspirin 325 mg/day was defined as the *in vitro* platelet aggregation over 70% in response to ADP at final concentration of 10 μmol and not less than 20% in response to arachidonic acid in a concentration of 0.5 mg/ml. In the group of 326 patients, the aspirin resistance was present in 17 patients (5.2%). In the univariate analysis conducted after a 2-year follow-up the risk of cardiovascular complications in patients with aspirin resistance was 3.1 times higher, and

krwi według Borna. Kryterium oporności po 7 dniach leczenia ASA w dawce 325 mg/dobę była agregacja płytek krwi *in vitro* nie mniejsza niż 70% w odpowiedzi na ADP w końcowym stężeniu 10 μmol i nie mniejsza niż 20% w odpowiedzi na kwas arachidonowy w stężeniu 0,5 mg/ml. W grupie 326 chorych opornych na ASA było 17 pacjentów (5,2%). W analizie jednoczynnikowej przeprowadzonej po 2-letniej obserwacji ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych u osób z opornością na ASA zwiększyło się 3,1-krotnie, a w analizie wieloczynnikowej (z uwzględnieniem 12 dodatkowych czynników prognostycznych) – 4,1-krotnie.

Oporność na ASA jest ujawniana w 5–43% przypadków za pomocą różnych metod laboratoryjnych⁽²⁹⁾. Najczęściej stwierdza się ją u chorych po przebytych CABG albo udarze mózgu. Wśród możliwych przyczyn oporności na działanie ASA^(30,31) wymienia się powstanie tromboksanu A₂ w makrofagach i komórkach śródbłonna za pomocą szlaków związanych z cyklooksygenazą-2, do której hamowania wymagane są znacznie wyższe dawki ASA (>500 mg), a także konkurencyjne działanie z NLPZ (w związku z czym czasem niezalecane jest równoczesne stosowanie NLPZ z ASA) i aktywację płytek krwi poprzez szlaki nieblokowane przez ASA. Istnieją dane potwierdzające wpływ czynników genetycznych, a w szczególności polimorfizmu genu cyklooksygenazy-1 i/lub genu IIb/IIIa receptorów płytek krwi. Duże znaczenie ma przestrzeganie zaleceń terapeutycznych dotyczących ASA, tzn. należy uwzględniać możliwość obniżenia jego biodostępności w wyniku nieprzestrzegania zaleceń terapeutycznych, nieodpowiedniego sposobu dozowania albo zaburzeń wchłaniania w przewodzie pokarmowym.

STOSOWANIE ASA U PACJENTÓW ZE ZWIĘKSZONYM RYZYKIEM POWIKŁAŃ ZE STRONY PRZEWODU POKARMOWEGO

Problem rozwoju powikłań ze strony przewodu pokarmowego u chorych z grupy wysokiego ryzyka CVD, którzy przez długi czas stosują ASA, jest bardzo aktualny z powodu rosnącej liczby chorób układu sercowo-naczyniowego, a więc również pacjentów, którym zaleca się długotrwałe stosowanie ASA.

ASA szybko wchłania się w żołądku i górnym odcinku jelita cienkiego. Jego maksymalne stężenie w osoczu jest osiągnięte już po 15–20 minutach. Do tego momentu ASA w dawce nawet mniejszej niż 80–160 mg całkowicie hamuje agregację płytek krwi. Zwykle zaleca się stosowanie ASA na noc, co wiąże się z tym, że szczyt dobowego rytmu agregacji płytek krwi odnotowuje się o godz. 22.00.

Dzisiaj w profilaktyce i walce z nadżerkowym nieżytem żołądka i krwawieniami żołądkowo-jelitowymi stosuje się inhibitory pompy protonowej. Pomimo wszystkich korzyści ze stosowania ASA przed włączeniem do leczenia preparatu każdy lekarz dokonuje wstępnej oceny współzależności „korzyść/ryzyko”. Przy podejmowaniu decyzji należy uwzględnić zarówno oczekiwaną korzyść ze stosowania ASA, jak i ryzyko powikłań krwotocznych – w pierwszej kolejności

in multivariate analysis (including 12 additional prognostic factors) – 4.1 times higher.

Aspirin resistance defined by different laboratory methods is present in 5–43% of patients⁽²⁹⁾. The most frequently it is found in patients after CABG or stroke. Possible causes of aspirin resistance^(30,31) include formation of thromboxane A₂ in endothelial cells and macrophages via pathways associated with cyclooxygenase-2 which requires high-dose of aspirin (>500 mg) to be inhibited, and aspirin competition with NSAIDs (therefore sometimes it is not recommended to use NSAIDs and aspirin simultaneously), and platelet activation through pathways not blocked by the aspirin. There are some data demonstrating the effects of genetic factors, in particular polymorphism of cyclooxygenase-1 and/or IIb/IIIa platelet receptor gene. It is important to follow the instructions on aspirin therapy, i.e. physicians should take into account the possibility of reduced aspirin bioavailability as a result of failure to follow treatment recommendations, improper dosing or altered absorption in the gastrointestinal tract.

ASPIRIN IN PATIENTS AT HIGH RISK OF GASTROINTESTINAL COMPLICATIONS

The problem of the development of gastrointestinal complications in patients with high risk of CVD, who are long-time users of aspirin, is very actual because of the increasing number of the cardiovascular disease, and therefore increasing number of patients who require long-term use of aspirin.

Aspirin is quickly absorbed in the stomach and upper part of the small intestine. Its maximum plasma concentration is reached after 15–20 minutes. From this point, aspirin event in the dose of 80–160 mg completely inhibits platelet aggregation. In standard conditions, aspirin admission is recommended at the nighttime, because the peak platelet aggregation in the circadian rhythm is estimated to occur at 10 p.m. Today, in the prevention and treatment of ulcerative gastritis and gastrointestinal bleeding, the proton pump inhibitors are used. Despite all the benefits of aspirin treatment, before administering the substance, each doctor should perform a preliminary assessment of “the risk/benefit” ratio. When prescribing aspirin physicians must take into account both the expected benefit from the use of aspirin, and the risk of bleeding complications – most of all risk of gastrointestinal bleeding or haemorrhagic stroke^(32–34).

In patients with moderate and high risk of atherothrombotic events, prescription of aspirin significantly improves the course of the disease, and the potential benefit of treatment outweighs the risk of bleeding. However, in patients with a low probability of cardiovascular complications, ratio of efficiency and safety can be detrimental for aspirin.

As previously mentioned, the aspirin is administered only once per day. Its efficacy in the treatment and prevention of cardiovascular disease has been reported for a wide range of doses: 75–1500 mg. Low doses

krwawień z przewodu pokarmowego i udarów krwotocznych^(32–34).

U osób z umiarkowanym i wysokim ryzykiem zdarzeń miażdżycowo-zakrzepowych zalecenie ASA istotnie poprawia przebieg choroby, a potencjalna korzyść leczenia znacznie przewyższa ryzyko wystąpienia krwotoków. Z kolei u chorych z niskim prawdopodobieństwem powikłań sercowo-naczyniowych współzależność efektywności i bezpieczeństwa może być niekorzystna dla ASA.

Jak już wcześniej wspomniano, ASA wystarczy stosować raz dziennie. Jego efektywność w leczeniu i profilaktyce chorób sercowo-naczyniowych została stwierdzona dla szerokiej skali dawek: 75–1500 mg. Niskie dawki (75–150 mg/dobę) w długotrwałej terapii są tak samo efektywne jak średnie (160–325 mg/dobę) i wysokie (500–1500 mg/dobę)^(3,4). Niskie dawki są bardziej pożądane w długotrwałym leczeniu z powodu mniejszego efektu wrzodowego i braku znaczącego wpływu na syntezę prostacykliny w ścianie naczyniowej⁽³⁵⁾. W „ostrych” przypadkach klinicznych, takich jak niestabilna choroba wieńcowa, zawał mięśnia sercowego albo udar mózgu, w celu zapewnienia szybkiego i pełnego zahamowania tromboksano- A_2 -zależnej agregacji płytek krwi początkowa dawka ASA powinna wynosić 162–325 mg.

Jak dotąd skuteczność bardzo niskich dawek ASA (poniżej 75 mg/dobę) została oceniona tylko w trzech randomizowanych badaniach – wynika z nich, że ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych zmniejszyło się jedynie o 13%. W związku z tym brak obecnie przekonujących dowodów na skuteczność stosowania ASA w dawce <75 mg/dobę w tym wskazaniu.

JAK ZMNIJSZYĆ NEGATYWNY WPŁYW ASA NA ŚLUZÓWKĘ ŻOŁĄDKA?

Najczęstszym działaniem niepożądanym ASA jest promowanie rozwoju choroby wrzodowej. Drażniący wpływ ASA na śluzówkę żołądka zależy od dawki preparatu. Obecnie praktycznie jedyny sposób pozwalający na obniżenie ryzyka rozwoju krwotoków żołądkowo-jelitowych polega na stosowaniu ASA w minimalnej efektywnej dawce – 75–100 mg/dobę⁽³⁵⁾. Szczególnej uwagi wymagają chorzy mający skłonność do krwawień albo z towarzyszącymi chorobami żołądkowo-jelitowymi. Obniżenie dawki ASA wpływa na nasilenie indukowanych przez nią krwotoków, obniżając je. Ryzyko działań niepożądanych jest wyższe u pacjentów powyżej 60. roku życia, z chorobą wrzodową w wywiadzie, u palaczy, osób przyjmujących inne preparaty „wysokiego ryzyka” (np. glikokortykosteroidy). Nie zaleca się stosowania ASA u chorych uczulonych na ten preparat, z aktywnymi postaciami chorób wątroby, ze skłonnością do krwotoków, z wywiadem niedawno przebytego krwawienia z przewodu pokarmowego, podczas terapii przeciwzakrzepowej⁽³⁶⁾.

W przypadku długotrwałej terapii zaleca się stosowanie ASA w postaci dojelitowej. Ryzyko uszkodzeń śluzówki żołądka i krwotoków żołądkowo-jelitowych jest wówczas mniejsze niż przy formie tradycyjnej leku⁽³⁷⁾.

(75–150 mg/day) in long-term therapy are as effective as mean (160–325 mg/day), and high (500–1500 mg/day) dose^(3,4). Low-dose aspirin is more applicable for long-term treatment due to its less effect of peptic ulcers and non-significant effect on prostacyclin synthesis in vascular wall⁽³⁵⁾. In “acute” clinical conditions such as unstable angina, myocardial infarction or stroke, in order to ensure rapid and complete inhibition of thromboxanes A_2 -dependent platelet aggregation the initial dose of aspirin should be 162–325 mg.

So far, the effectiveness of low-dose aspirin (<75 mg/day) was evaluated in only three randomized trials – according to them, the treatment reduced the risk of cardiovascular complications only by 13%. Therefore, currently there are no convincing evidence for the use of aspirin in a dose of <75 mg/day in this indication.

HOW TO REDUCE THE NEGATIVE IMPACT ON THE ASPIRIN ON THE GASTRIC MUCOSA?

The most common side effect of aspirin is the development of peptic ulcer disease. Irritant effect of aspirin on the gastric mucosa is depended of the drug dose. Currently, the most important way to reduce the risk of developing gastrointestinal bleeding involves the use of aspirin in the minimum effective dose – 75–100 mg/day⁽³⁵⁾. Patients with history of bleeding tendency or with gastrointestinal diseases require particular attention. Lowering the drug dose reduces the severity of aspirin-induced haemorrhage. The risk of adverse reactions is higher in patients over 60 years of age, with a history of peptic ulcer disease, smokers, people taking other “high risk” substances (i.e. steroids). It is not recommended to use aspirin in patients with allergy to the drug, with active liver disease, with a bleeding tendency, or with a history of recent gastrointestinal bleeding during anticoagulant therapy⁽³⁶⁾.

In the case of long-term therapy, the enteric-coated form of aspirin is recommended. This way the risk of gastric mucosal damage and gastrointestinal bleeding is smaller than with the traditional form of the drug⁽³⁷⁾.

Enteric-coated form makes aspirin locally safer for the stomach, but delays the start of the preparation by an average of two hours. In urgent cases, rapidly soluble forms of aspirin are recommended, and traditional or enteric-coated tablets should be chewed or sucked⁽³⁵⁾. If tablets are chewed, the peak antiplatelet activity occurs after 30 minutes. With long-term treatment the time of onset of the peak antiplatelet activity is not important.

To prevent gastrointestinal complications including peptic ulcers and bleeding, when using antiplatelet agents we should mind the following rules⁽³⁸⁾:

- use enteric-coated form of aspirin;
- for long-term treatment, prescribe the minimal effective doses of aspirin (not more than 75 mg/day);
- in aspirin-treated patients, substances increasing the risk of upper gastrointestinal tract bleeding, such as NSAIDs

Otoczka dojelitowa sprawia, że kwas acetylosalicylowy jest miejscowo bezpieczniejszy dla żołądka, ale opóźnia rozpoczęcie działania preparatu średnio o 2 godziny. W nagłych przypadkach zalecane są szybko rozpuszczalne postaci ASA, a tabletki tradycyjne lub dojelitowe należy rozgryzać albo ssać⁽³⁵⁾. Jeśli tabletki są rozgryzane, to największe działanie antyagregacyjne wystąpi po 30 minutach. Przy długotrwałym stosowaniu preparatu czas rozwoju efektu nie ma znaczenia. W profilaktyce powikłań wrzodowych i krwotocznych ze strony przewodu pokarmowego przy zastosowaniu leków przeciwplateletowych należy przestrzegać następujących zasad⁽³⁸⁾:

- stosować dojelitowe postaci ASA;
- do długotrwałego leczenia zalecać minimalne efektywne dawki preparatów ASA (nie większe niż 75 mg/dobę);
- w przypadku stosowania ASA bardzo ostrożnie zalecać preparaty zwiększające ryzyko krwotoków z górnych odcinków przewodu pokarmowego, takie jak NLPZ (w tym selektywne inhibitory COX-2) i antykoagulanty (heparyna niefrakcjonowana oraz heparyna drobnocząsteczkowa, warfaryna);
- pacjentom z wysokim ryzykiem krwawień zalecać stosowanie leków gastroprotekcyjnych; obecnie w leczeniu i profilaktyce uszkodzeń przewodu pokarmowego indukowanych przez ASA i NLPZ zalecane są inhibitory pompy protonowej; przed rozpoczęciem długotrwałej terapii antyagregacyjnej należy rozważyć przeprowadzenie badania na obecność *Helicobacter pylori* i – jeżeli to konieczne – jej eradykację.

Konflikt interesów

Autorka nie zgłasza żadnych finansowych ani osobistych powiązań z innymi osobami lub organizacjami, które mogłyby negatywnie wpłynąć na treść publikacji oraz rościć sobie prawo do tej publikacji.

Piśmiennictwo/References

1. Elwood PC: Aspirin: past, present and future. *Clin Med* 2001; 1: 132–137.
2. Patrono C, Bachmann F, Baigent C: Expert Consensus Document on the use of antiplatelet agents. The task force on the use of antiplatelet agents in patients with atherosclerotic cardiovascular disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2004; 25: 166–181.
3. Агеев ФТ, Белоусов ЮБ, Мареев ВЮ *et al.*: Роль воспаления в клинике внутренних болезней. Проблемы и перспективы. *РМЖ* 2001; 9: 12.
4. Hennekens CH, Karlson LK, Rosner B: A case-control study of regular aspirin use and coronary deaths. *Circulation* 1978; 58: 35–38.
5. Hammond EC, Garfinkel L: Aspirin and coronary heart disease: findings of a prospective study. *Br Med J* 1975; 2: 269–271.
6. Final report on the aspirin component of the ongoing Physicians' Health Study. Steering Committee of the Physicians' Health Study Research Group. *N Engl J Med* 1989; 321: 129–135.
7. Peto R, Gray R, Collins R *et al.*: Randomised trial of prophylactic daily aspirin in British male doctors. *Br Med J* 1988; 296: 313–316.
8. Thrombosis prevention trial: randomised trial of low-intensity oral anticoagulation with warfarin and low-dose aspirin in the

(including selective COX-2 inhibitors) and anticoagulants (unfractionated and low molecular weight heparin, warfarin), should be used with particular caution;

- patients at high risk of bleeding are recommended to use of gastroprotective drugs; currently in the treatment and prevention of gastrointestinal complications induced by aspirin and NSAIDs the proton pump inhibitors are recommended; before the start of long-term antiplatelet therapy physicians should consider screening patients for *Helicobacter pylori* and – if necessary – to eradicate it.

Conflict of interest

Author does not report any financial or personal links with other persons or organizations, which might affect negatively the content of this publication and/or claim authorship rights to this publication.

primary prevention of ischaemic heart disease in men at increased risk. The Medical Research Council's General Practice Research Framework. *Lancet* 1998; 351: 233–241.

9. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG *et al.*: Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. HOT Study Group. *Lancet* 1988; 351: 1755–1762.
10. Collaborative Group of the Primary Prevention Project: Low-dose aspirin and vitamin E in people at cardiovascular risk: a randomised trial in general practice. *Lancet* 2001; 357: 89–95.
11. Hayden M, Pignone M, Phillips C *et al.*: Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events: a summary of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2002; 136: 161–172.
12. Antithrombotic Trialists' Collaboration: Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. Antithrombotic Trialists' Collaboration. *BMJ* 2002; 324: 71–86. Erratum in: *BMJ* 2002; 324: 141.
13. Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC), Steg PG, James SK, Atar D *et al.*: ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2012; 33: 2569–2619.
14. Smith SC Jr, Feldman TE, Hirshfeld JW Jr *et al.*: ACC/AHA/SCAI 2005 guideline update for percutaneous coronary intervention: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/SCAI Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for Percutaneous Coronary Intervention). American Heart Association Web Site. Available from: <http://www.americanheart.org>.
15. Silber S, Albertsson P, Avilés FF *et al.*: Guidelines for percutaneous coronary interventions. The task force for percutaneous coronary interventions of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2005; 26: 804–847.
16. Hillis LD, Smith PK, Anderson JL *et al.*: American College of Cardiology Foundation; American Heart Association Task Force on Practice Guidelines; American Association for Thoracic Surgery; Society of Cardiovascular Anesthesiologists; Society of Thoracic Surgeons: 2011 ACCF/AHA Guideline for Coronary Artery Bypass Graft Surgery. A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Developed in collaboration with the American Association for Thoracic Surgery, Society of Cardiovascular Anesthesiologists, and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58: e123–e210.

17. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K *et al.*: 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2013; 34: 2159–2219.
18. Manson JE, Stampfer MJ, Colditz GA *et al.*: A prospective study of aspirin use and primary prevention of cardiovascular disease in women. *JAMA* 1991; 266: 521–527.
19. Ridker PM, Cook NR, Lee IM *et al.*: A randomized trial of low-dose aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 2005; 352: 1293–1304.
20. Mosca L, Benjamin EJ, Berra K *et al.*; American Heart Association: Effectiveness-based guidelines for the prevention of cardiovascular disease in women – 2011 update. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57: 1404–1423.
21. Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR *et al.*; American Heart Association Stroke Council, Council on Cardiovascular and Stroke Nursing, Council on Clinical Cardiology, and Council on Peripheral Vascular Disease: Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2014; 45: 2160–2236.
22. Sacco RL, Adams R, Albers G *et al.*; American Heart Association; American Stroke Association Council on Stroke; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; American Academy of Neurology: Guidelines for prevention of stroke in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association Council on Stroke: co-sponsored by the Council on Cardiovascular Radiology and Intervention: the American Academy of Neurology affirms the value of this guideline. *Stroke* 2006; 37: 577–617.
23. Eikelboom JW, Hirsh J, Weitz JI *et al.*: Aspirin-resistant thromboxane biosynthesis and the risk of myocardial infarction, stroke, or cardiovascular death in patients at high risk for cardiovascular events. *Circulation* 2002; 105: 1650–1655.
24. Hankey GJ, Sudlow CL, Dunbabin DW: Thienopyridine derivatives (ticlopidine, clopidogrel) versus aspirin for preventing stroke and other serious vascular events in high vascular risk patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; (2): CD001246.
25. Tran H, Anand SS: Oral antiplatelet therapy in cerebrovascular disease, coronary artery disease, and peripheral arterial disease. *JAMA* 2004; 292: 1867–1874.
26. Eikelboom JW, Hankey GJ: Aspirin resistance: a new independent predictor of vascular events? *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 966–968.
27. Michelson AD, Cattaneo M, Eikelboom JW *et al.*: Aspirin resistance: position paper of the Working Group on Aspirin Resistance. *J Thromb Haemost* 2005; 3: 1309–1311.
28. Eikelboom JW, Hirsh J, Weitz JI *et al.*: Aspirin-resistance thromboxane biosynthesis and the risk of myocardial infarction, stroke, or cardiovascular death in patients at high risk for cardiovascular events. *Circulation* 2002; 105: 1650–1655.
29. Gum PA, Kottke-Marchant K, Welsh PA *et al.*: A prospective, blinded determination of the natural history of aspirin resistance among stable patients with cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 961–965.
30. Homoncik M, Jilma B, Hergovitch N *et al.*: Monitoring of aspirin (ASA) pharmacodynamics with the platelet function analyzer PFA-100. *Thromb Haemost* 2000; 83: 316–321.
31. Michelson AD, Cattaneo M, Eikelboom JW *et al.*: Aspirin resistance: position paper of the working group on aspirin resistance, platelet physiology subcommittee of the scientific and standardization committee of the international society on thrombosis and haemostasis. *J Thromb Haemost* 2005; 3: 1309–1311.
32. Kelly JP, Kaufman DW, Jurgelon JM *et al.*: Risk of aspirin-associated major upper-gastrointestinal bleeding with enteric-coated or buffered product. *Lancet* 1996; 348: 1413–1416.
33. Dammann HG: Gastroduodenal tolerability profile of low-dose enteric-coated ASA. *Gastroenterol Int* 1998; 11: 205–216.
34. Dammann HG, Burkhardt F, Wolf N: Enteric coating of aspirin significantly decreases gastroduodenal mucosal lesions. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13: 1109–1114.
35. Jimenez AH, Stubbs ME, Tofler GH *et al.*: Rapidity and duration of platelet suppression by enteric-coated aspirin in healthy young men. *Am J Cardiol* 1992; 69: 258–262.
36. Erhart S, Beer JH, Reinhart WH: Influence of aspirin on platelet count and volume in humans. *Acta Haematol* 1999; 101: 140–144.
37. Bode-Böger SM, Böger RH, Schubert M *et al.*: Effects of very low dose and enteric-coated acetylsalicylic acid on prostacyclin and thromboxane formation and bleeding time in healthy subjects. *Eur J Clin Pharmacol* 1998; 54: 707–714.
38. Abraham NS, Hlatky MA, Antman EM *et al.*; ACCF/ACG/AHA: ACCF/ACG/AHA 2010 expert consensus document on the concomitant use of proton pump inhibitors and thienopyridines: a focused update of the ACCF/ACG/AHA 2008 expert consensus document on reducing the gastrointestinal risks of antiplatelet therapy and NSAID use. A Report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56: 2051–2066.



Profesor Marina Nikolajewna Dołżenko – zasłużony lekarz Ukrainy, kierownik Oddziału Kardiologii Państwowej Akademii Medycznej Kształcenia Podyplomowego imienia P.Ł. Szupika (NMAPO). W 1981 roku ukończyła Instytut Medyczny w Zaporozżu, a następnie praktykowała jako lekarz ogólny. Nad pracą naukową pt.: *Terapia metaboliczna zawału drobnoogniskowego mięśnia sercowego* pracowała w Katedrze Farmakologii ze studentami farmakologii klinicznej i terapii farmakologicznej. Wykładała terapię w Instytucie Medycznym w Zaporozżu oraz konsultowała chorych na oddziałach pozawałowych i kardiologicznych szpitala pogotowia ratunkowego.

W 1996 roku rozpoczęła studia doktoranckie w Instytucie Kardiologii im. N.D. Strażeski w Kijowie. Po obronie rozprawy doktorskiej pt.: *Pozawałowa niedokrwienność mięśnia sercowego: mechanizmy rozwoju, diagnostyka, leczenie, prognoza* pracowała jako docent, a następnie profesor w Katedrze Kardiologii i Diagnostyki Funkcjonalnej. W 2012 roku została kierownikiem Katedry Kardiologii i Diagnostyki Funkcjonalnej Państwowej Akademii Medycznej Kształcenia Podyplomowego (NMAPO) im. P.Ł. Szupika.

Pełni funkcję Zastępcy Prezesa Ukraińskiego Stowarzyszenia Społecznego – „Stowarzyszenie profesjonalistów w dziedzinie echokardiografii”, jest redaktorem naukowym portalu www.WebCardio.org, czasopisma „Kardiologia” w ramach projektu „Nowości farmacji i medycyny”, członkiem kolegiów redakcyjnych czasopism: „Angiologia Praktyczna”, „Medycyna Stanów Nagłych” i „Nadciśnienie Tętnicze” oraz państwowym koordynatorem programu ESC w zakresie profilaktyki chorób układu sercowo-naczyniowego EUROASPIRE IV, autorem ponad 300 prac naukowych. Została nagrodzona medalem Rudolfa Virchowa Europejskiej Akademii Nauk Przyrodniczych.

Prof. Marina Nikolayevna Dolzhenko – a Ukraine’s distinguished doctor, the Head of the Department of Cardiology at the P.L. Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education (NMAPE). In 1981, she graduated from the Zaporozhye Medical Institute. Following the graduation, she worked as a general practitioner. Her scientific paper entitled “Metabolic therapy of the microfocal myocardial infarction” was brought to life in the Department of Pharmacology in cooperation with students of the clinical pharmacology and pharmacological therapy. Marina Dolzhenko used to give lectures on therapy in the Zaporozhye Medical Institute and consult patients on cardiology and post-infarction wards of the Emergency Care Hospital.

In 1996, she embarked on a doctorate in the M.D. Strazhesko Institute of Cardiology in Kyiv. Having defended her doctoral thesis entitled “Post-infarction myocardial ischaemia: mechanisms, diagnostics, treatment, prognosis”, she became an assistant professor, and then a professor in the Department of Cardiology and Functional Diagnostics. Since 2012, Prof. Dolzhenko has been chairing the Department of Cardiology and Functional Diagnostics at the P.L. Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education (NMAPE).

Currently, she holds the position of Vice-President of the Ukrainian Social Association, namely “The Association of Professionals in the Field of Echocardiography.” She also works as a scientific editor for WebCardio.org website and “Cardiology” magazine within the project entitled “Novelties of Pharmacy and Medicine.” She is a member of the editorial board of the following magazines: „Practical Angiology,” “Medicine of Emergency Conditions,” as well as “Arterial Hypertension.” She has been appointed the state coordinator of the ESC programme within the scope of cardiovascular disease prevention EUROASPIRE IV. Last but not least, Prof. Dolzhenko is the author of more than 300 scientific works. She has been awarded the Rudolf Virchow Medal of the European Academy of Natural Science.