



BIULETYN
Wydziału Farmaceutycznego
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Biul. Wydz. Farm. WUM, 2019, 4, 20-23
<http://biuletynfarmacji.wum.edu.pl/>

PRZEGLĄD AKTUALNYCH WYTYCZNYCH I BADAŃ ZASTOSOWANIA KWASU ACETYLOSALICYLOWEGO W PREWENCJI PIERWOTNEJ INCYDENTÓW SERCOWO-NACZYNIOWYCH

Tomasz Kordowski^{1*}, Tomasz Tatar², Adam Fronczak²

¹ Aflofarm Farmacja Polska Sp. z o.o., ul. Partyzancka 133/151, 95-200 Pabianice

² Zakład Zdrowia Publicznego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego, Wydział Nauki o Zdrowiu,
Warszawski Uniwersytet Medyczny, ul. Jana Nielubowicza 5, Blok F, 02-097 Warszawa

* autor korespondujący, tel.: +48 509 470 019, e-mail: t-kordowski@wp.pl

Otrzymany 28.03.2019, zaakceptowany 05.04.2019, zamieszczony 12.04.2019

STRESZCZENIE

Kwas acetylosalicylowy to substancja lecznicza stosowana szeroko w leczeniu. Właściwość hamowania agregacji płytek krwi jest powszechnie wykorzystywana w prewencji chorób sercowo-naczyniowych. Rola kwasu acetylosalicylowego jest dobrze ustalona w prewencji wtórnych incydentów sercowo-naczyniowych, natomiast w prewencji pierwotnej incydentów sercowo-naczyniowych zdania badaczy i towarzystw kardiologicznych są podzielone. W przedstawionych badaniach kwas acetylosalicylowy zmniejszył ryzyko wystąpienia epizodów sercowo-naczyniowych, jednakże często ryzyko występowania krwawień przewyższało korzyści z zastosowania kwasu acetylosalicylowego w prewencji pierwotnej. Na rynku dostępnych jest wiele produktów kwasu acetylosalicylowego. W celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia miejscowego działania drażniącego w przewodzie pokarmowym można rozważyć stosowanie postaci powlekanych. Obiecujące wydaje się połączenie kwasu acetylosalicylowego z glicyną, która zwiększa rozpuszczalność kwasu acetylosalicylowego oraz ma właściwości protekcyjne.

SŁOWA KLUCZOWE: kwas acetylosalicylowy, prewencja, incydenty sercowo-naczyniowe, glicyna.

ABSTRACT

REVIEW OF CURRENT GUIDELINES AND STUDIES ON USE OF ACETYLSALICYLIC ACID IN THE PRIMARY CARDIOVASCULAR EVENTS PREVENTION

Acetylsalicylic acid is a medicinal substance common use in medicine. The property of inhibiting platelet aggregation is widely used in the prevention of cardiovascular diseases. The role of acetylsalicylic acid is well established in the prevention of secondary cardiovascular events, while in the primary prevention of cardiovascular events, the opinions of researchers and cardiology association are divided. In the presented studies, acetylsalicylic acid reduced the risk of cardiovascular episodes, however, the risk of bleeding was often greater than the benefits of aspirin in primary prevention. There are many acetylsalicylic acid products available on the market. In order to minimize the risk of local irritation in the gastrointestinal tract, the use of film-coated formulations should be considered. The combination of acetylsalicylic acid and glycine seems promising, which increases the solubility of acetylsalicylic acid and has protective properties.

KEYWORDS: acetylsalicylic acid, prevention, cardiovascular events, glycine.

1. Wstęp

Kwas acetylosalicylowy (ASA) to substancja lecznicza należąca do grupy niesteroidowych leków przeciwzapalnych. Powszechne zastosowanie ASA w leczeniu rozpoczęło się pod koniec XIX w. i trwa do czasów dzisiejszych. Kwas acetylosalicylowy można określić mianem leku XX w. - jest nieprzerwalnie stosowany od momentu wprowadzenia, cieszy się niesłabnącym zainteresowaniem badaczy, a na przestrzeni lat dodawano mu nowe zastosowania. W zależności od dawki rozróżnić można poszczególne wskazania terapeutyczne: prewencję chorób układu sercowo - naczyniowego, działanie przeciwbólowe, działanie przeciwgorączkowe. Celem pracy jest przedstawienie aktualnych wytycznych dotyczących zastosowania ASA w prewencji pierwotnej incydentów sercowo-naczyniowych, przedstawienie wyników trzech najnowszych wielośrodkowych badań za-

stosowania kwasu acetylosalicylowego w prewencji pierwotnych incydentów sercowo-naczyniowych oraz odniesienie się do rozwiązań związanych z minimalizacją krwawienia z układu pokarmowego, wynikającego z przewlekłego stosowania ASA.

2. Mechanizm działania kwasu acetylosalicylowego

Kwas acetylosalicylowy jest nieodwracalnym inhibitorem cyklooksygenaz w dwóch formach: COX-1 i COX-2 [1]. Na poziomie molekularnym odpowiada za to modyfikacja centrum aktywnego enzymów, która zachodzi w wyniku reakcji acetylacji seryny cyklooksygenaz, odpowiednio w pozycji 529 w COX-1 oraz w pozycji 516 COX-2. Zmiana ta uniemożliwia wiązanie się kwasu arachidonowego z enzymem [2]. Cyklooksygenazy są to enzymy odpowiedzialne za syntezę z kwasu arachidonowego prostanoidów: prosta-

glandyn, prostacyklin i tromboksanu [3]. Poszczególne właściwości ASA wynikają z różnorodnych działań prostanoidów, których synteza jest hamowana [4].

Według różnych doniesień kwas acetylosalicylowy wykazuje 50-100-krotnie [5], a nawet 170-krotnie większe powinowactwo do COX-1 - formy konstytutywnej występującej m.in. w płytkach krwi i komórkach błony śluzowej żołądka [2]. Cecha ta wpływa na dobór niższych dawek ASA we wskazaniu przeciwwzakrzepowym wykorzystywanym w prewencji incydentów układu sercowo-naczyniowego. Mniejsze powinowactwo ASA do cyklooksygenazy 2 - formy indukowalnej, która odpowiada za wytwarzanie prostanoidów związanych z reakcją zapalną - zadecydowało o doborze wyższych dawek kwasu acetylosalicylowego do stosowania we wskazaniu przeciwzapalnym [4].

3. Wytyczne dotyczące stosowania ASA w prewencji pierwotnej incydentów sercowo-naczyniowych

Rola kwasu acetylosalicylowego w prewencji wtórnej incydentów sercowo-naczyniowych jest uznana zarówno w europejskich, jak i amerykańskich wytycznych praktyki klinicznej [6]. Poparte jest to badaniami, których wyniki dowodzą, że korzyści ze stosowania ASA przewyższają ryzyko wystąpienia działań niepożądanych. Terapia przeciwplateletowa kwasem acetylosalicylowym redukuje ilość incydentów sercowo-naczyniowych oraz przekłada się na zmniejszenie śmiertelności z tym związanej [7].

W prewencji pierwotnej incydentów sercowo-naczyniowych rola kwasu acetylosalicylowego jest niejednoznaczna. Wytyczne Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC) pochodzące z 2016 r. nie zalecają stosowania leczenia przeciwplateletowego u pacjentów niecierpiących na choroby układu sercowo-naczyniowego, ze względu na wysokie ryzyko pojawienia się poważnego krwawienia [6]. Aktualne amerykańskie zalecenia zostały przyjęte w lutym 2019 r. przez American College of Cardiology oraz American Heart Association. Są one następstwem opublikowanych wyników wielu badań, które dotyczyły stosunku korzyści do ryzyka ze stosowania ASA w prewencji pierwotnej. Zalecenia dopuszczają przyjmowanie aspiryny w dawce 75-100 mg/dziennie u pacjentów w wieku od 40 do 70 lat, u których ryzyko wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych przewyższa podwyższone ryzyko wystąpienia krwawienia. Kwas acetylosalicylowy w prewencji pierwotnej nie powinien być stosowany u pacjentów powyżej 70 roku życia oraz u pacjentów ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia krwawienia (bez względu na wiek). Przyjęte stanowisko jest bardziej krytyczne od poprzednio obowiązujących amerykańskich zaleceń [8].

4. Badania zastosowania kwasu acetylosalicylowego w pierwotnej prewencji incydentów sercowo-naczyniowych

– ARRIVE (Aspirin to Reduce Risk of Initial Vascular Events) [9]

Badanie z założeniem oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania ASA u pacjentów z umiarkowanym ryzykiem wystąpienia incydentu sercowo-naczyniowego przeprowadzone zostało wieloośrodkowo w siedmiu krajach. Włączono ponad 12 tysięcy pacjentów, w odmiennych dla płci kryteriach wiekowych: mężczyźni od 55 roku życia z dwoma lub więcej czynnikami ryzyka, kobiety od 60 roku życia z trzema lub więcej czynnikami ryzyka. Badanie było randomizowane, podwójnie zaślepienie i kontrolowane pla-

cebo. Pacjentom podawano tabletki dojelitowe zawierające 100 mg ASA bądź placebo. Średni okres obserwacji pacjentów wynosił około 60 miesięcy. W tym czasie odbyło się 9 wizyt. Analiza aspektu bezpieczeństwa stosowania dowiodła, że krwawienia wystąpiły u 61 pacjentów z grupy ASA (0,97%) w porównaniu do 29 pacjentów z grupy placebo (0,46%). Ilość epizodów krwawienia w stosunku do ilości przebadanych osób i okresu wydaje się niewielka, co więcej zdecydowana większość z występujących krwawień miała charakter łagodny. Efektywność terapii oceniana była poprzez wystąpienie jednego z pierwszorzędných punktów końcowych, którymi mogły być zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, pojawienie się incydentu w postaci zawału mięśnia sercowego czy udaru, napadu dusznicy bolesnej bądź przemijającego ataku niedokrwiennego. Wystąpienie punktu końcowego dotyczyło 269 pacjentów z grupy przyjmującej ASA (4,29%) w porównaniu do 281 z grupy placebo (4,48%).

– ASCEND (A Study of Cardiovascular Events in Diabetes) [10]

Badanie miało na celu ocenę stosunku korzyści do ryzyka wynikającego z podawania 100 mg ASA w postaci tabletek powlekanych w prewencji pierwotnej incydentów sercowo-naczyniowych u pacjentów cierpiących na cukrzycę. W randomizowanym badaniu przez średnio 7,4 lat obserwowano 15480 pacjentów. Do badania zakwalifikowano osoby powyżej 40. roku życia, bez względu na płeć. Poważne incydenty sercowo naczyniowe wystąpiły u 658 pacjentów z grupy przyjmującej ASA, co stanowiło 8,5% oraz u 743 pacjentów z grupy placebo (9,6%). Krwawienia w grupie przyjmującej aspirynę pojawiły się u 314 pacjentów (4,1%), natomiast w grupie placebo u 245 osób (3,2%). Zastosowanie ASA zmniejszyło ryzyko incydentów sercowo-naczyniowych w porównaniu do placebo, ale jednocześnie zwiększyło ryzyko wystąpienia krwawienia.

– ASPREE (Aspirin in Reducing Events in the Elderly) [11]

Badanie zostało przeprowadzone w Australii i Stanach Zjednoczonych. Oceniano w nim wpływ aspiryny m.in. na zdarzenia sercowo-naczyniowe i krwawienie u zdrowych osób w podeszłym wieku. Włączono 19 144 pacjentów w wieku 70 lat lub więcej (lub ≥ 65 lat wśród czarnoskórych i Latynosów w Stanach Zjednoczonych). Pacjenci nie byli obciążeni chorobami układu sercowo-naczyniowego, demencją oraz niepełnosprawnością. W podeszłym wieku ryzyko wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych wzrasta. Osoby z grupy badanej przyjmowały kwas acetylosalicylowy w dawce 100 mg raz dziennie, w postaci tabletek powlekanych otoczką dojelitową. Po okresie trwania obserwacji stwierdzono, że stosowanie małej dawki kwasu acetylosalicylowego jako podstawowej strategii zapobiegania zdarzeń sercowo-naczyniowych u osób w podeszłym wieku spowodowało istotne zwiększenie ryzyka wystąpienia krwotoku (nie tylko z układu pokarmowego). Częstość poważnych krwotoków obliczono na 8,6/1000 osobo-lat, co dotyczyło 361 pacjentów z grupy przyjmującej terapię kwasem acetylosalicylowym. W grupie placebo krwotoki wystąpiły u 265 pacjentów, co dało współczynnik 6,2/1000 osobo-lat. Terapia ASA nie obniżyła w sposób znaczący ryzyka choroby sercowo-naczyniowej w porównaniu do placebo. Pojawienie się incydentów sercowo-naczyniowych wystąpiło u 448 pacjentów w grupie przyjmującej ASA - co daje współczynnik 10,7/1000 osobo-lat. W grupie przyjmującej placebo było to 474 pacjentów, których ilość przetożyła się na współczynnik równy 11,3/1000 osobo-lat. Auto-

rzy badania wskazują, że ta próba ma pewne ograniczenia. Jednym z nich jest niski „*adherence*” (zgodność z zaleceniami lekarskimi) ze strony pacjentów (w końcowym okresie badania tylko około dwie trzecie pacjentów nadal podejmowało przypisaną interwencję). Mogło to doprowadzić do niedoszacowania korzyści płynącej z przyjmowania kwasu acetylosalicylowego w prewencji pierwotnej incydentów sercowo-naczyniowych. Uzyskane wyniki nie pokazują w sposób jednoznaczny istotnego wpływu na skuteczność prewencji przy pomocy ASA u osób w wieku podeszłym.

Analizując zarówno opisane postępowanie w najnowszych wielośrodkowych badaniach [9-11], jak i zapisy zaleceń dotyczących zastosowania kwasu acetylosalicylowego w prewencji incydentów sercowo-naczyniowych [6,8], wydaje się, że odpowiednimi w tym wskazaniu są dawki z zakresu 75-100 mg ASA. W przytoczonych szerokich, wielośrodkowych badaniach stosowano kwas acetylosalicylowy w dawce 100 mg [9-11]. Odpowiednio dobrana dawka to jeden z czynników mających na celu zmniejszenie ryzyka wystąpienia krwawień, osiągnięcia lepszej tolerancji terapii ASA i uzyskania dobrego efektu terapeutycznego [12].

5. Modyfikacje produktów leczniczych zawierających kwas acetylosalicylowy, mające na celu zminimalizowanie ryzyka działań niepożądanych

Najpopularniejszą formacją tabletek zawierających ASA we wskazaniach kardiologicznych są tabletki dojelitowe (około 22 preparaty na rynku polskim - liczba dotyczy nazw handlowych, bez rozróżniania dawki); niewielka część produktów obecnych na rynku jest w postaci zwykłych tabletek (4 produkty) [13]. Tabletki dojelitowe mają ograniczyć miejscowe działanie kwasu acetylosalicylowego na śluzówkę żołądka przechodząc w stanie niezmiennym do dalszych miejsc przewodu pokarmowego [12]. Może to zmniejszać ryzyko występowania krwawienia żołądkowo-jelitowego i uszkodzeń błony śluzowej górnych odcinków przewodu pokarmowego [14]. W badaniu porównującym skuteczność różnych formacji tabletek zawierających kwas acetylosalicylowy w dawce 75 mg oceniono, że tabletki niepowlekane wykazują wyższą efektywność działania w porównaniu do tabletek powlekanych o takiej samej dawce ASA. Prawdopodobnie wynika to z mniejszej biodostępności, związanej ze słabszą absorpcją w wyższym pH jelita cienkiego. Autorzy zwracają uwagę, że może to wiązać się z niewystarczającą aktywnością przeciwplatek, która w szczególności stanowi zagrożenie dla pacjentów o wyższej masie ciała [15].

Innym rozwiązaniem jest dodanie drugiego składnika, który będzie pełnił rolę protekcyjną. Na rynku dostępne są połączenia kwasu acetylosalicylowego z glicyną [13]. Częste cząsteczki aminokwasów prostych, np. glicyny mogą powlekać hydrofobowe cząsteczki ASA, nadając im właściwości hydrofilowe, w konsekwencji zwiększając rozpuszczalność kwasu acetylosalicylowego. Pochodząca od ASA wolna grupa karboksylowa, która może oddziaływać drażniąco na błonę śluzową żołądka, wchodzi w interakcję z grupą aminową aminokwasu prostego - w tym przypadku glicyny. Ten prawdopodobny mechanizm wpływa zarówno na polepszenie rozpuszczalności, jak i na zmniejszenie działania drażniącego ASA [16].

Przeprowadzono badanie sprawdzające tolerancję podawania połączenia kwasu acetylosalicylowego z glicyną u 1135 pacjentów. Zaobserwowano znaczny spadek występowania działań niepożądanych u pacjentów. Ilość osób, u których nie występowały działania niepożądane zwiększyła

się z 28,2% (dla konwencjonalnej terapii ASA) do 60,6% (dla połączenia ASA z glicyną). Odsetek osób, u których zawsze występowały działania niepożądane związane z wpływem ASA na przewod pokarmowy zmniejszył się z 8,5% do 0,5% (w grupie 470 pacjentów wcześniej przyjmujących ASA). Tolerancja leczenia kwasem acetylosalicylowym w połączeniu z glicyną została oceniona na poziomie znakomitym i dobrą przez 98% pacjentów [17]. Interesujących danych dostarcza również badanie porównujące tolerancję podawania kwasu acetylosalicylowego w dawce 500 mg do połączenia 500 mg ASA z 250 mg glicyny dziennie u 20 zdrowych ochotników. Pacjenci przyjmujący aspirynę z glicyną nie zgłaszali w 4 tygodniowym okresie badania żadnych działań niepożądanych o charakterze dyspeptycznym. W grupie przyjmującej sam kwas acetylosalicylowy 9 z 10 badanych zgłosiło działania niepożądane związane z objawami niestrawności np. bólem w nadbrzuszu. W badaniu endoskopowym nie zaobserwowano różnic pomiędzy dwiema grupami pacjentów [18].

6. Podsumowanie

Wyniki z przedstawionych wielośrodkowych prób klinicznych [9-11] nie wykazują jednoznacznie wysokich korzyści z zastosowania ASA w prewencji pierwotnej incydentów sercowo-naczyniowych. W grupach pacjentów przyjmujących kwas acetylosalicylowy obserwuje się mniejsze ryzyko wystąpienia incydentów. Zwiększone ryzyko wystąpienia krwawienia, wynikające z niespecyficznego hamowania aktywności cyklooksygenazy zawartej w komórkach błony śluzowej żołądka, często przewyższa korzyści z prewencyjnego zastosowania kwasu acetylosalicylowego. Zastosowanie ASA w prewencji pierwotnej musi być poparte indywidualną kalkulacją, która oszacuje czy podwyższone ryzyko wystąpienia krwawienia przewyższy ryzyko wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych. Sytuacja taka rodzi również wiele wyzwań dla przemysłu farmaceutycznego, by fundamentalny lek zalecany w terapiach przeciwplatekowych miał zminimalizowane ryzyko pojawienia się działań niepożądanych. Wpływ glicyny na działanie kwasu acetylosalicylowego wydaje się obiecującym rozwiązaniem zminimalizowania podwyższonego ryzyka występowania krwawień z przewodu pokarmowego w prewencji incydentów sercowo-naczyniowych, przy zachowaniu skuteczności działania ASA. Pozytywne wyniki przytoczonych badań, wymagają potwierdzenia w badaniach na większej populacji i w dłuższym okresie stosowania.

7. Wykaz skrótów

| | |
|--------|--|
| ARRIVE | <i>Aspirin to Reduce Risk of Initial Vascular Events</i> |
| ASA | <i>acetylosalicylic acid</i> , kwas acetylosalicylowy |
| ASCEND | <i>A Study of Cardiovascular Events in Diabetes</i> |
| ASPREE | <i>Aspirin in Reducing Events in the Elderly</i> |
| COX-1 | <i>cyclooxygenase-1</i> , cyklooksygenaza-1 |
| COX-2 | <i>cyclooxygenase-2</i> , cyklooksygenaza-2 |
| ESC | <i>European Society of Cardiology</i> , Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne |

8. Bibliografia

- Vane JR. Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs. *Nat. New Biol.* 1971, 231, 232-235.
- Grzešek G, Koziński M, Navarese EP, Kubica A, Grzešek E, Kubica J, Zieliński M. Kwas acetylosalicylowy - podstawa leczenia przeciwplatekowego. *Folia Cardiologica Excerpta.* 2011, 6, 1, 49-61.

3. Vane JR, Botting RM. Mechanism of Action of Aspirin-Like drugs. *Semin Arthritis Rheum.* 1997, 6 Suppl 1, 2-10.
4. Czyż M, Watała C. Aspirin - the prodigious panacea? Molecular mechanisms of the action of acetylsalicylic acid in the organism. *Postepy Hig Med. Dosw.* 2005, 59, 105-15.
5. Kubica J, Koziański M, Grzešek G. Mechanizmy działania leków przeciwplateletowych. *Folia Cardiologica Excerpta.* 2009, 4, 1, 10-17.
6. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S et al. Wytyczne ESC dotyczące prewencji chorób układu sercowo-naczyniowego w praktyce klinicznej w 2016 roku. *Kardiologia Polska.* 2016, 74, 9, 821-936.
7. Baigent C, Blackwell L et al. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet.* 2009, 373, 1849-1860.
8. Arnett DK et al. 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease. *J Am Coll Cardiol.* 2019, 19, S0735-1097.
9. Gaziano JM, Brotons C, Coppolecchia R, Cricelli C, Darius H, Gorelick PB, Howard G, Pearson TA, Rothwell PM, Ruilope LM. Use of aspirin to reduce risk of initial vascular events in patients at moderate risk of cardiovascular disease (ARRIVE): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet.* 2018, 392, 1036-1046.
10. ASCEND Study Collaborative Group, et al. Effects of Aspirin for Primary Prevention in Persons with Diabetes Mellitus. *N. Engl. J. Med.* 2018, 379,16, 1529-1539.
11. McNeil JJ, Wolfe R, Woods RL, Tonkin AM, Donnan GA, Nelson MR, Reid CM, Lockery JE, Kirpach B, Storey E. Effect of aspirin on cardiovascular events and bleeding in the healthy elderly. *N. Engl. J. Med.* 2018, 379, 16, 1509-1518.
12. Kasprzak M, Koziański M, Kubica A, Navarese EP, Grzešek G, Kubica J. An overview of methods dedicated to protection of the digestive tract in patients treated with aspirin. Focus on clinical effectiveness and antiplatelet properties. *Kardiologia Polska.* 2012, 70, 4, 405-413.
13. <http://pub.rejestrmedyczne.csioz.gov.pl/> [Data dostępu: 23.03.2019 r.].
14. Hawthorne AB, Mahida YR, Cole AT, Hawkey CJ. Aspirin-induced gastric mucosal damage: prevention by enteric-coating and relation to prostaglandin synthesis. *Br J Clin Pharmacol.* 1991, 32, 77-83.
15. Cox D, Maree AO, Dooley M, et al. Effect of Enteric Coating on Antiplatelet Activity of Low-Dose Aspirin in Healthy Volunteers. *Stroke.* 2006, 37, 8, 2153-8.
16. Murtaza G, Karim S, Najam-ul-Haq M, Ahmad M, Ismail T, Khan SA, Bin AM, Hussain I. Interaction analysis of aspirin with selective amino acids. *Acta Pol. Pharm.* 2014, 71, 139-143.
17. Kusche W, Paxinos R, Haselmann J, Schwantes U, Breddin HK. Acetylsalicylic acid tablets with glycine improve long-term tolerability in antiplatelet drug therapy. *Adv. Ther.* 2003, 20, 237-245.
18. Müller P, Dammann HG, Bergdolt H, Simon B. The effect of glycine on the gastroduodenal tolerability of acetylsalicylic acid. An endoscopic, controlled double-blind study in healthy subjects. *Arzneimittelforschung.* 1991, 41, 812-814.