

ZALECENIA I STANOWISKA

Jaką dawkę kwasu acetylosalicylowego należy stosować w codziennej praktyce klinicznej? Wielodyscyplinarne stanowisko ekspertów

What aspirin dosing should be used in everyday clinical practice? The multidisciplinary expert opinion

Filip M. Szymański¹, Krzysztof J. Filipiak¹, Zbigniew Krasieński², Jarosław Reguła³, Maciej Matecki⁴, Jarosław Stawek⁵

¹Katedra i Klinika Kardiologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

²Klinika Chirurgii Ogólnej i Naczyń Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

³Klinika Gastroenterologii, Hepatologii i Onkologii Klinicznej Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego, Centrum Onkologii w Warszawie

⁴Katedra i Klinika Chorób Metabolicznych Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie

⁵Zakład Pielęgniarstwa Neurologiczno-Psychiatrycznego Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

STRESZCZENIE

Profil działania i spektrum zastosowań kwasu acetylosalicylowego (ASA) są na tyle unikatowe, że pozostaje on jednym z niewielu leków, które są wciąż stosowane, po ponad 100 latach od ich odkrycia. Jest to jeden z leków, które — tak jak między innymi penicylina — zmieniły historię ludzkości.

Przedstawione niżej argumenty wskazują, że ASA jest skutecznym lekiem w prewencji chorób układu sercowo-naczyniowego, a korzyści z jego stosowania w większości przypadków przewyższają związane z nim zagrożenia. Aby obniżyć ryzyko związane ze stosowaniem leku, należy wziąć pod uwagę kilka czynników. Najlepszą metodą redukcji ryzyka powikłań związanych ze stosowaniem ASA jest odpowiedni dobór dawki leku. Obecnie dawką ASA, w odniesieniu do której najlepiej udowodniono profil bezpieczeństwa i korzyści, jest 75 mg, i to ta dawka powinna być stosowana u większości pacjentów w codziennej praktyce klinicznej.

Choroby Serca i Naczyń 2016, 13 (3), 147–158

Słowa kluczowe: kwas acetylosalicylowy, dawkowanie, prewencja pierwotna, prewencja wtórna, ryzyko krwawień

ABSTRACT

Profile of action and spectrum of applications of acetylsalicylic acid (ASA) is so unique that the ASA is one of the few drugs that are still in use more than 100 years after their discovery. This is one of the drugs which — such as i.e. penicillin — changed the history of mankind.

The following arguments indicate that ASA is a drug effective in the prevention of diseases of the cardiovascular system and the benefits of its use in most cases are greater than its risks. To reduce the risk associated with the use of the drug, several factors should be taken into account. The best way to reduce the risk of complications associated with the use of ASA is the right choice of a dose. Currently the dose of ASA, for which the best safety profile and benefits are proven is 75 mg and this dose should be used in the majority of patients in everyday clinical practice.

Choroby Serca i Naczyń 2016, 13 (3), 147–158

Key words: acetylsalicylic acid, dosing, primary prevention, secondary prevention, bleeding risk

Adres do korespondencji:

dr hab. n. med. Filip M. Szymański
I Katedra i Klinika Kardiologii
Warszawski Uniwersytet Medyczny
ul. Banacha 1A, 02–097 Warszawa
e-mail: filip.szyszanski@wum.edu.pl

WPROWADZENIE

Kwas acetylosalicylowy (ASA, *acetylsalicylic acid*) to jeden z najstarszych znanych człowiekowi leków. Pierwsze doniesienia historyczne dotyczące stosowania środków zawierających salicylany i ASA pochodzą jeszcze z kamiennych sumeryjskich tabliczek. Natomiast ekstrakty z kory lub liści wierzby, również zawierające ASA, wykorzystywano ze względu na ich działanie przeciwzapalne w czasach Hipokratesa. Pierwszej syntezy chemicznie czystego ASA dokonał w 1897 roku Felix Hoffmann [1], a pierwsze doniesienie naukowe dotyczące skuteczności przeciwgorączkowej ASA datuje się na rok 1763 i przypisuje Edwardowi Stone'owi, który zastosował go u chorego na malarię [2]. W początkowym okresie świetności ASA stosowano przede wszystkim ze względu na działanie przeciwbólowe i przeciwgorączkowe, jednak z czasem, wraz z wynalezieniem oraz wprowadzeniem na rynek innych leków o potencjale przeciwzapalnym, rola ASA skupiła się na zapobieganiu incydentom sercowo-naczyniowym w różnych grupach pacjentów, chociaż w ostatnim czasie opisano także perspektywy nowych zastosowań ASA, między innymi w prewencji nowotworów. W 1974 roku publikacja pierwszych wyników randomizowanego, kontrolowanego badania służącego ocenie wpływu ASA na wystąpienie zdarzeń sercowo-naczyniowych otworzyła drzwi do ery prewencji kardiologicznej związanej ze stosowaniem leków przeciwplatektykowych [3].

Profil działania i spektrum zastosowań ASA są na tyle unikatowe, że jest on jednym z niewielu leków, które są ciągle używane, po ponad 100 latach od ich odkrycia. Trzeba go zatem docenić, bo jest to jeden z leków, które — tak jak między innymi penicylina — zmieniły historię ludzkości.

DZIAŁANIE ASA

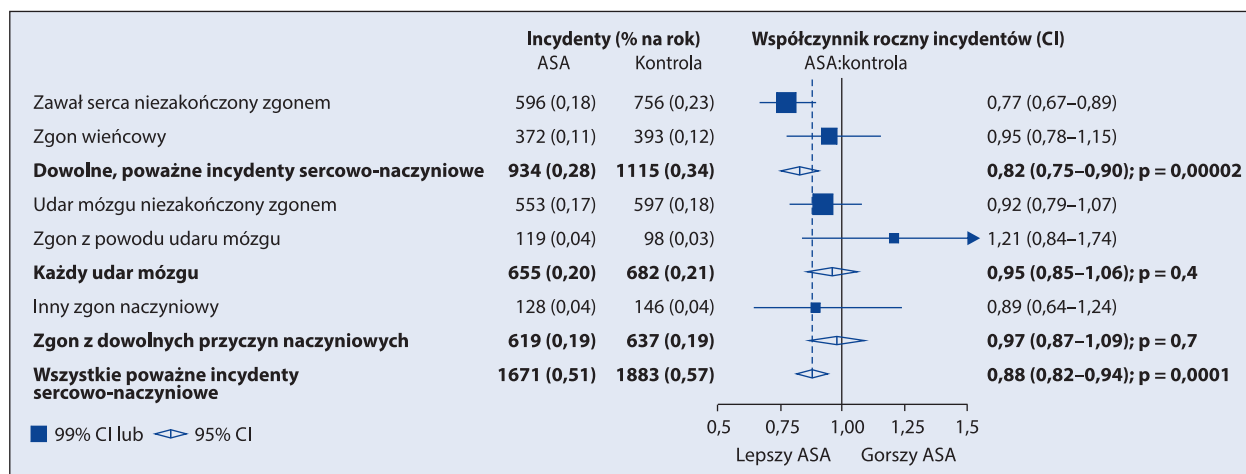
Działanie ASA polega głównie na hamowaniu dwóch izoenzymów — cyklooksygenazy 1 (COX-1, *cyclooxygenase 1*) i cyklooksygenazy 2 (COX-2, *cyclooxygenase 2*). Cyklooksygenaza 1 działa ochronnie na błonę śluzową żołądka i wpływa protekcyjnie na naczynia krwionośne, natomiast COX-2 — indukowana pod wpływem cytokin prozapalnych, czynników mitogennych — bierze udział w reakcji zapalnej oraz powstawaniu prostanoidów: prostaglandyn, prostacykliny i tromboksanów [3, 4]. Tromboksan, leukotrieny i prostacykliny uczestniczą w agregacji płytek krwi, mediacji rozkurczu i skurczu naczyń krwionośnych, fibrynolizie oraz odpowiedzi zapalnej [3].

Działanie ASA na wszystkie typy COX jest nieodwracalne. W przypadku płytek krwi — elementów morfotycznych krwi pozbawionych jądra komórkowego — nie zachodzi produkcja COX, co sprawia, że trombocyt, w którym synteza COX została zahamowana, jest pozbawiony aktywności tego enzymu do końca życia komórki, czyli około 10 dni [4]. Niemal całkowite wygaszenie aktywności COX-1 następuje już przy dawkach 75–150 mg/dobę, natomiast zahamowanie aktywności COX-2 wymaga dawek znacznie (10–100-krotnie) większych i podawanych w krótszych odstępach czasowych (niestosowanych w warunkach klinicznych) [5].

Wchłanianie ASA zachodzi w żołądku i górnym odcinku jelita cienkiego, ale żucie/rozgryzienie tabletki zamiast jej połknięcia wpływa na rozpoczęcie wchłaniania już w śluzówce jamy ustnej, co skutkuje wcześniejszym osiągnięciem we krwi stężeń pozwalających na zahamowanie funkcji płytek. Podczas połknięcia tabletek niepowlekanych największe stężenie ASA w osoczu odnotowuje się po 30–40 minutach od przyjęcia leku, natomiast w przypadku form powlekanych szczytowe stężenia osiąga się w ciągu 3–4 godzin. Biodostępność ASA szacuje się na ponad 40–50%, w zależności od rodzaju preparatu i stosowanej dawki [3, 6, 7]. Kwas acetylosalicylowy w znacznej mierze jest wydalany przez nerki (częściowo w postaci niezmienionej, częściowo jako metabolity). W publikacjach podaje się różny okres półtrwania ASA, zależny od przyjętej dawki, który wynosi 15–20 minut, ale po przyjęciu dawek od 300 mg do 2 g okres półtrwania wynosi około 3 godzin, a przy dawkach toksycznych, rzędu 10–20 g, aż 15–20 godzin [8–10].

SKUTECZNOŚĆ ASA W PREWENCJI PIERWOTNEJ

Mówiąc o ASA w kontekście prewencji pierwotnej, najczęściej cytuje się badanie *Antithrombotic Trialists' Collaboration*, którego wyniki pokazały, że w tym wskazaniu włączenie do terapii ASA powoduje spadek ryzyka wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych z 0,57% do 0,51% rocznie [11]. Analizując te dane jako liczby bezwzględne, wydaje się to wartością dosyć znikomą, niemniej jednak należy pamiętać, że w omawianej grupie chorych wyjściowe prawdopodobieństwo wystąpienia incydentu jest bardzo niskie. We wspomnianej metaanalizie wzięto pod uwagę 6 dużych badań obejmujących leczenie w ramach prewencji pierwotnej u 95 000 pacjentów (660 000 pacjentolat obserwacji) oraz 3554 poważnych incydentów naczyniowych. Wyniki tej metaanalizy pokazały, że w prewencji pierwotnej stosowanie ASA



Rycina 1. Korzyści ze stosowania kwasu acetylosalicylowego (ASA, *acetylsalicylic acid*) w prewencji pierwotnej (opracowano na podstawie [11]); CI (*confidence interval*) — przedział ufności; MI (*myocardial infarction*) — zawał serca; CHD (*coronary heart disease*) — choroba wieńcowa

wiąże się z redukcją ryzyka wystąpienia niekorzystnych incydentów sercowo-naczyniowych o 12% oraz z blisko 20-procentowym zmniejszeniem ryzyka zawału serca. Niemniej jednak w grupie leczonej ASA odnotowano znaczący wzrost ryzyka krwawień do światła przewodu pokarmowego i krwawień zewnątrzczaszkowych. Podsumowanie tych obserwacji przedstawiono na rycinie 1.

Biorąc pod uwagę zacytowane powyżej, największe dostępne obecnie wyniki badań, a także opinie towarzyszących naukowych, ze względu na niekorzystny bilans korzyści i ryzyka, aktualnie nie rekomenduje się przyjmowania ASA w ramach prewencji pierwotnej. Zalecenia te dotyczą także pacjentów, u których wyłącznym czynnikiem ryzyka sercowo-naczyniowego jest nadciśnienie tętnicze lub cukrzyca [12, 13].

Odrębnym aspektem stosowania ASA jest jego znaczenie w prewencji chorób nowotworowych. Zalecenia dotyczące przyjmowania ASA w prewencji chorób nowotworowych nie zostały dotychczas opracowane, niemniej jednak istnieje wiele badań klinicznych i dowodów pochodzących z metaanaliz wskazujących, że stosowanie ASA jest korzystne w przypadku pewnych typów nowotworów. Dowody z randomizowanych badań kontrolnych wskazują na zmniejszenie częstości występowania i śmiertelności związanej z nowotworem u pacjentów leczonych ASA [14–19]. W jednej z metaanaliz wykazano, że ASA przyjmowany codziennie zmniejsza tę śmiertelność o 20%. Redukcję śmiertelności związanej z rakiem zaobserwowano w wielu badaniach, mimo różnic między populacjami objętymi próbą, niemniej jednak korzyści ze stosowania ASA wydają się ograniczone do pewnych

typów nowotworów, a najbardziej widoczne korzyści stwierdzono w przypadku gruczolakoraków [20]. Ciągłe trwają badania mające na celu ustalenie dawki, która ma najbardziej korzystny wpływ na zmniejszenie ryzyka wystąpienia nowotworu. Na podstawie wyników dwóch dużych analiz stwierdzono, że zwiększanie dawki ASA nie wiąże się z większą redukcją ryzyka wystąpienia nowotworu lub zgonu z jego przyczyny, jak również wykazano odwrotną zależność między częstością zgonów z powodu nowotworów a dawką ASA i częstością jego przyjmowania. Jednocześnie ustalono, że schemat 75–325 mg/dobę 2–7 razy w tygodniu zapewnia optymalne korzyści [14, 19].

SKUTECZNOŚĆ ASA W PREWENCJI WTÓRNEJ

Miejsce ASA w leczeniu chorób o podłożu miażdżycowym, w tym choroby niedokrwiennej serca, miażdżycy tętnic kończyn dolnych czy miażdżycy tętnic mózgowych, potwierdzono w wytycznych towarzystw naukowych. U tych pacjentów ASA stosuje się zarówno w ostrej fazie choroby, jak i po ustabilizowaniu stanu klinicznego. Skuteczność ASA w tych wskazaniach wielokrotnie potwierdzano w badaniach naukowych, co stało się przyczyną wpisania ASA do schematów leczenia wielu kardiologicznych jednostek chorobowych. W tabelach 1–6 podsumowano dostępne obecnie zalecenia dotyczące stosowania ASA w prewencji wtórnej [3, 21–26]. Wyniki dotychczasowych metaanaliz pokazują, że leczenie ASA jest korzystne u pacjentów po przebytych ostrym zawał serca, udarze niedokrwinnym mózgu, ze stabilną lub niestabilną chorobą wieńcową czy chorobą tętnic obwodowych.

Tabela 1. Zalecenia dotyczące stosowania kwasu acetylosalicylowego u pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym (źródło [82])

Zalecenie	Klasa zaleceń	Poziom wiarygodności danych
Dawka nasycająca kwasu acetylosalicylowego 150–300 mg powinna być podana wszystkim pacjentom, u których nie występują przeciwwskazania do takiego leczenia, bez względu na wybraną strategię terapeutyczną	I	A

Tabela 2. Stosowanie kwasu acetylosalicylowego (ASA, acetylsalicylic acid) po ostrej fazie zawału serca z uniesieniem odcinka ST (źródło [21])

Zalecenie	Klasa zaleceń	Poziom wiarygodności danych
U pacjentów poddanych przeskórnym interwencjom wieńcowym wskazana jest DAPT za pomocą ASA i prasugrelu lub ASA i tikagreloru jako preferowane w stosunku do ASA i kłopidogrelu	I	A
DAPT za pomocą ASA i doustnego antagonisty receptora adenozylo-5'-difosforanu musi być kontynuowana po STEMI przez okres do 12 miesięcy, a konieczny minimalny czas leczenia wynosi:	I	C
<ul style="list-style-type: none"> • 1 miesiąc u pacjentów, którym wszczepiono stent metalowy • 6 miesięcy u pacjentów, którym wszczepiono stent uwalniający lek 	I IIb	C B
U pacjentów ze STEMI, którym nie wszczepiono stentu, DAPT powinno się stosować przez okres do 1 roku	IIa	C
Leczenie przeciwplateletowe za pomocą małej dawki ASA (75–100 mg) jest wskazane bezterminowo po STEMI	I	A

DAPT (*dual antiplatelet therapy*) — podwójna terapia przeciwplateletowa; STEMI (*ST-segment elevation myocardial infarction*) — zawał serca z uniesieniem odcinka ST

Tabela 3. Stosowanie kwasu acetylosalicylowego (ASA, acetylsalicylic acid) po ostrej fazie zawału serca bez uniesienia odcinka ST (źródło [83])

Zalecenie	Klasa zaleceń	Poziom wiarygodności danych
ASA należy stosować u wszystkich chorych bez przeciwwskazań w dawce podtrzymującej 75–100 mg/dobę, długookresowo, niezależnie od strategii leczenia	I	A
DAPT za pomocą ASA i doustnego antagonisty receptora adenozylo-5'-difosforanu należy kontynuować przez 12 miesięcy, o ile nie ma przeciwwskazań, na przykład wysokiego ryzyka krwawień	I	A
Nie zaleca się łącznego stosowania ASA i NLPZ (selektywnych inhibitorów COX-2 i nieselektywnych NLPZ)	III	C

DAPT (*dual antiplatelet therapy*) — podwójna terapia przeciwplateletowa; NLPZ — niesteroidowe leki przeciwzapalne; COX-2 (*cyclooxygenase 2*) — cyklooksygenaza 2

W tej grupie chorych stosowanie ASA wiąże się z redukcją ryzyka poważnych incydentów sercowo-naczyniowych (zawału serca, udaru mózgu i zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych) sięgającą nawet 25% [27].

WYBÓR OPTIMALNEJ DAWKI ASA

Analizując tabele 1–6, można stwierdzić, że w wytycznych towarzystw naukowych z reguły podaje się zakresy dawek ASA wskazanych w leczeniu danego schorzenia; zwykle nie podaje się jednej, konkretnej dawki leku. Niemniej jednak, w kontekście dotychczas-

sowych obserwacji, wydaje się, że najbardziej korzystne jest stosowanie najmniejszej, skutecznej dawki leku, co zapewnia utrzymanie korzyści klinicznych z zachowaniem bezpieczeństwa.

Badania dotyczące najmniejszej skutecznej dawki ASA podsumowano w konsensusie opracowanym przez *American College of Chest Physicians* (tab. 7) [27].

Jak można zauważyć, bardzo niewiele stanów chorobowych, i to w większości przypadków ostrych incydentów niedokrwienych, wymaga zastosowania dawki ASA przekraczającej 75 mg/dobę. W odniesieniu

Tabela 4. Miejsce kwasu acetylosalicylowego (ASA, *acetylsalicylic acid*) w leczeniu pacjentów po zabiegach korekcji zastawkowych wad serca (źródło [23])

Zalecenie	Klasa zaleceń	Poziom wiarygodności danych
Doustne leki przeciwkrzepliwne zaleca się do końca życia wszystkim pacjentom z protezą mechaniczną	I	B
Doustne leki przeciwkrzepliwne zaleca się do końca życia pacjentom z protezami biologicznymi, u których występują inne wskazania do antykoagulacji	I	C
Powinno się rozważyć dołączenie małej dawki ASA u pacjentów z protezą mechaniczną i towarzyszącą miażdżycą naczyń	IIa	C
Należy rozważyć dołączenie ASA w małej dawce u pacjentów z protezą mechaniczną po incydencie zakrzepowo-zatorowym, mimo prawidłowej wartości INR	IIa	C
Należy rozważyć stosowanie doustnej antykoagulacji przez pierwsze 3 miesiące od zabiegu naprawczego zastawki mitralnej	IIa	C
Należy rozważyć stosowanie ASA w małej dawce przez pierwsze 3 miesiące po wszczępieniu protezy biologicznej w pozycji aortalnej	IIa	C
Można rozważyć stosowanie doustnej antykoagulacji przez pierwsze 3 miesiące po wszczępieniu zastawki biologicznej w pozycji aortalnej	IIb	C

INR (*international normalized ratio*) — międzynarodowy współczynnik znormalizowany

Tabela 5. Zalecenia dotyczące leczenia przeciwplatekowego i przeciwzakrzepowego po rewaskularyzacji tętnic kończyn dolnych (źródło [24])

Zalecenie	Klasa zaleceń	Poziom wiarygodności danych
Leczenie przeciwplatekowe ASA zaleca się u wszystkich pacjentów poddawanych angioplastyce z powodu choroby tętnic kończyny dolnej w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia zdarzeń naczyniowych o ogólnym nasileniu	I	C
Podwójne leczenie przeciwplatekowe z zastosowaniem ASA i tienopiridyny przez co najmniej miesiąc zaleca się po implantacji stentu metalowego do tętnicy poniżej pachwin	I	C
Zaleca się leczenie przeciwplatekowe ASA lub ASA z dipiridamolem po pomostowaniu naczyniowym w tętnicach poniżej pachwin	I	A
Można rozważyć leczenie przeciwzakrzepowe przy użyciu antagonistów witaminy K, po pomostowaniu poniżej pachwin, z zastosowaniem protez naczyniowych z żył własnych pacjenta	IIb	B
Można rozważyć zastosowanie podwójnego leczenia przeciwplatekowego ASA i kłopidogrelem w przypadku wykonania pomostu z tworzywa sztucznego w tętnicach pod kolaniem	IIb	B

ASA (*acetylsalicylic acid*) — kwas acetylosalicylowy

Tabela 6. Zalecenia dotyczące stosowania kwasu acetylosalicylowego (ASA, *acetylsalicylic acid*) w prewencji wtórnej u pacjentów po udarze mózgu (źródło [3])

Zalecenie	Klasa zaleceń	Poziom wiarygodności danych
U pacjentów po incydencie przemijającego niedokrwienia ośrodkowego układu nerwowego lub udarze niedokrwinnym w mechanizmie innym niż zatorowość sercowopochodna zaleca się prewencję wtórną za pomocą dipiridamolu w połączeniu z ASA lub samego kłopidogrelu	I	A
W przypadku nietolerancji dipiridamolu (z powodu bólów głowy) lub kłopidogrelu zaleca się stosowanie samego ASA	I	A

do małych dawek w przypadku dawki ASA wynoszącej 75 mg/dobę udowodniono skuteczność w redukcji ryzyka:

- zawału serca lub zgonu u pacjentów z chorobą wieńcową;
- udaru mózgu lub zgonu u pacjentów z przejściowym napadem niedokrwinnym;
- udaru mózgu u pacjentów po endarterektomii tętnic szyjnych [4, 28–30].

Tabela 7. Najmniejsze dawki kwasu acetylosalicylowego, w przypadku których udowodniono skuteczność w odpowiednich jednostkach chorobowych (zmodyfikowano na podstawie [27])

Jednostka chorobowa	Najmniejsza skuteczna dawka dobową [mg]
Przejęściowy napad niedokrwienności lub udar niedokrwienności mózgu	50
Mężczyźni obciążeni wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym	75
Nadciśnienie tętnicze	75
Stabilna choroba wieńcowa	75
Niestabilna choroba wieńcowa	75
Istotne zwężenie tętnic szyjnych	75
<i>Polycythemia vera</i>	100
Ostry zawał serca	160
Ostry udar niedokrwienności mózgu	160

W żadnym z dostępnych badań dotyczących prewencji incydentów sercowo-naczyniowych nie wykazano, aby stosowanie dużych dawek wiązało się z większą korzyścią kliniczną. Co więcej, obserwuje się U-kształtną zależność między dawką ASA a redukcją ryzyka sercowo-naczyniowego u osób, u których stwierdzono wysokie rezydualne ryzyko sercowo-naczyniowe [3].

W kontekście bezpieczeństwa terapii najważniejszym problemem u osób leczonych ASA jest redukcja ryzyka powikłań ze strony przewodu pokarmowego. Kwas acetylosalicylowy uszkadza śluzówkę żołądka w kilku mechanizmach. Po pierwsze, w kwaśnym środowisku żołądka, jako słaby kwas, ASA pozostaje w formie niezjonizowanej, co ułatwia jego przenikanie do wnętrza komórek żołądka, gdzie panuje pH bliższe 7. W tym środowisku ASA przechodzi w formę zdysocjowaną, która słabo przenika do krwi, i gromadząc się we wnętrzu komórki, powoduje obniżenie pH, zwiększenie ciśnienia osmotycznego, a w konsekwencji uszkodzenie komórki [6]. Ponadto główny mechanizm działania ASA polega na blokowaniu syntezy prostaglandyn. Prostaglandyna E₂ zmniejsza wytwarzanie kwasu żołądkowego i zwiększa sekrecję śluzu. Zmniejszenie jej syntezy wiąże się z obniżeniem pH w żołądku, przy niedostatecznej ochronie przez śluz oraz zmniejszonym ukrwieniu ściany żołądka. Przekłada się to na ryzyko uszkodzenia śluzówki żołądka oraz powstawanie nadżerek i wrzodów żołądka, a także 2-krotnie większym ryzykiem krwawień [31–34].

Najwięcej działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego obserwuje się podczas stosowania ASA

w dawce 1200 mg/dobę, a ich częstość stopniowo maleje i osiąga najmniejszą wartość przy dawkach poniżej 100 mg/dobę [35, 36]. Wyniki badania *Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events (CURE)* pokazały, że u pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym stosowanie dawek ASA nie większych niż 100 mg/dobę w połączeniu z kłopidogrelem wiąże się z rzadszym występowaniem zagrażających życiu krwawień niż przyjmowanie samego ASA w dawce 200 mg/dobę lub większej.

W związku z brakiem korzyści wyrażonych redukcją ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych związanych ze zwiększeniem dawki ASA obecnie rekomenduje się stosowanie najmniejszej skutecznej dawki preparatu, czyli 75 mg/dobę.

PUNKT WIDZENIA CHIRURGA NACZYNIOWEGO

Kwas acetylosalicylowy ma potwierdzone działanie i przydatność w leczeniu chorób tętnic obwodowych (PAD, *peripheral artery disease*) [37, 38]. Stosowanie ASA i kłopidogrelu skutecznie redukuje ryzyko udaru, zawału i zgonu z przyczyn naczyniowych u chorych z PAD [39]. Wykazano, że ASA — sam lub w skojarzeniu z dipiridamolem — przyjmowany przez mężczyzn w ramach prewencji pierwotnej hamuje progresję PAD rozpoznaną na podstawie samej angiografii i zmniejsza konieczność wykonywania zabiegów rekonstrukcyjnych tętnic [39, 40]. Porównując śmiertelność pacjentów z chorobami układu sercowo-naczyniowego stosujących ASA ze śmiertelnością osób, które go nie przyjmowały, wykazano redukcję o 3,06/100 pacjentów/rok w grupie poddanej terapii tym lekiem przeciwplatekocytowym [41]. Choroba tętnic obwodowych często współistnieje z chorobami pozostałych tętnic, co powoduje, że ryzyko zdarzeń naczyniowych i zgonu w tej grupie pacjentów jest podwyższone [42]. Wśród 9214 chorych z PAD uczestniczących w badaniu *Antithrombotic Trials' Collaboration* wykazano zmniejszenie występowania zdarzeń niedokrwiennych u 60% osób przyjmujących ASA i u 22% pacjentów stosujących inne leki przeciwplatekowe [27]. Nigdy dotąd nie stwierdzono tak dużych korzyści z przyjmowania ASA u chorych z grupy podwyższonego ryzyka sercowo-naczyniowego, do których należą pacjenci z PAD [43, 44].

W *TransAtlantic Intersociety Consensus (TASC)* zaleca się, by u wszystkich osób z PAD stosować ASA lub inny sprawdzony lek przeciwplatekocytowy [45]. W 9. edycji wytycznych *American College of Chest Physicians (ACCP)* dotyczących pierwotnej profilaktyki chorób układu

sercowo-naczyniowego osobom od 50. roku życia bez objawów sercowo-naczyniowych zaleca się małą dawkę ASA wynoszącą 75–100 mg/dobę (poziom 2B) [46]. W danych odnoszących się do pacjentów z PAD stosowanie ASA zapobiegało zawałom serca niezakończonym zgonem u 19/1000 chorych z grupy umiarkowanego ryzyka i u 31/1000 pacjentów z grupy wysokiego ryzyka [11]. Rekomendacje ACCP 9. edycji dla bezobjawowych chorych z PAD obejmują podawanie ASA w dawce 75–100 mg/dobę (poziom 2B) [47].

Kwas acetylosalicylowy jest najdokładniej przebadaną substancją o działaniu przeciwplateletowym. Wyniki metaanalizy badań dotyczącej tej grupy leków z 2002 roku wykazały, że we wszystkich przypadkach ASA w dawce 80–325 mg/dobę był równie skuteczny jak inne leki przeciwplatetowe, przy czym ASA w większych dawkach wywoływał mniej powikłań i działań niepożądanych [27].

W badaniu *Physician's Health Study* stosowanie ASA w małej dawce zmniejszyło ryzyko operacji tętnic obwodowych o 54% w porównaniu z placebo. Należy zaznaczyć, że przyjmowanie ASA w większych dawkach (> 325 mg/d.) często powoduje objawy niepożądane ze strony przewodu pokarmowego [39]. W celu zmniejszenia ryzyka powikłań miażdżycy i zgonu z przyczyn naczyniowych wszyscy pacjenci z miażdżycą tętnic obwodowych (z objawami i bez objawów) powinni przyjmować ASA w małej dawce lub inny lek przeciwplatetowy (jeśli nie ma przeciwwskazań) [48]. Jednak mimo zgodności co do tego, że należy stosować ASA u osób z PAD, zalecenia wydawane przez różne towarzystwa różnią się poziomem wiarygodności. W wytycznych *American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA)* [49] jest to poziom A, natomiast w *Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II)* [48] — poziom C, prawdopodobnie z powodu braku badań kontrolowanych placebo w tej grupie chorych.

W jednej z metaanaliz rekomenduje się przyjmowanie ASA w małych dawkach, zastrzegając stosowanie kłopidogrelu u pacjentów z nietolerancją ASA [50].

Prewencja wtórna w chorobach tętnic obwodowych

Ocena wtórnej prewencji przeprowadzona przez *Antithrombotic Trialists' Collaboration* u chorych poddanych terapii przeciwplatetovej wykazała w grupie 9214 pacjentów z PAD 23-procentową redukcję poważnych zdarzeń naczyniowych ($p = 0,004$). Co ważne, podobną korzyść

odnosili pacjenci z chromaniem przestankowym i osoby po rewaskularyzacjach [27]. W wytycznych TASC II rekomenduje się długoterminowe leczenie przeciwplatetowe u wszystkich pacjentów z PAD niezależnie od zajęcia innych części łożyska naczyniowego w celu obniżenia ryzyka zachorowalności i śmiertelności sercowo-naczyniowej. Ponadto w zaleceniach TASC-II podkreślono, że ASA jest lekiem preferowanym przy współwystępowaniu choroby wieńcowej lub choroby tętnic doprowadzających krew do mózgu [48]. W wytycznych ACCP 9. edycji w prewencji wtórnej u osób z objawową PAD (w tym chorych z chromaniem przestankowym) rekomenduje się przyjmowanie ASA w dawce 75–100 mg/dobę lub kłopidogrelu 75 mg/dobę (poziom 1A) i zastrzega się, aby nie stosować terapii podwójnej, czyli ASA z kłopidogrelem (poziom 2B). Wśród pacjentów z PAD i krytycznym niedokrwieniem kończyn lub bólem spoczynkowym w przypadku osób, których nie kwalifikuje się do zabiegów rewaskularyzacyjnych, sugeruje się wykorzystanie ASA w dawce 75–100 mg/dobę lub 75 mg/dobę kłopidogrelu oraz prostanoidy (poziom 2C) [47].

Leczenie przeciwkrzepliwie po zabiegach rewaskularyzacyjnych

W zabiegach rekonstrukcyjnych dotyczących układu tętniczego stosuje się przede wszystkim żyły własne i protezy naczyniowe. Główną różnicą powodującą występowanie zakrzepic między pomostami wykonanymi z materiału autopochodnego w odniesieniu do syntetycznego jest trombogenność powierzchni sztucznego tworzywa, choć w przypadku żył własnych w trakcie zabiegu dochodzi również do uszkodzenia śródbłonna. Dlatego niezależnie od rodzaju materiału użytego do pomostowania za celowe uważa się zapobieganie wczesnej zakrzepicy poprzez podawanie leków przeciwplatetowych [51–53]. Korzystny wpływ ASA na długotrwałą drożność przeszczepu wykazano już w 1975 roku [54]. Na podstawie wyników dotychczas przeprowadzonych badań i metaanaliz stwierdzono korzystne działanie ASA na drożność pomostów wykonywanych w rekonstrukcjach tętnic obwodowych [55, 56]. Kolejne badania i ich metaanalizy potwierdzają przewagę ASA (monoterapia lub w połączeniu z innymi lekami przeciwplatetowymi) w porównaniu z placebo. Przy zastosowaniu ASA wykazano zmniejszenie ryzyka zamknięcia przeszczepu o 22% [57]. Wpływ na długotrwałą drożność pomostów wykonywanych w rekonstrukcjach tętnic obwodowych jest zdecydowanie bardziej widoczny w przypadku pomostów z materiału syntetycznego

[58]. Na podstawie wyników badania *Dutch Bypass, Oral Anticoagulants or Aspirin* (BOA), do którego za pomocą randomizacji włączono największą liczbę chorych z pomostami poniżej więzadła pachwinowego (proteza lub żyła własna), stwierdzono, że stosowanie ASA ma istotny statystycznie wpływ na drożność pomostów syntetycznych [59]. W analizie *Antiplatelet Trialists' Collaboration* wykazano, że przyjmowanie ASA istotnie wpływało na drożność przeszczepów i wyniki leczenia u 3226 chorych poddanych zabiegom pomostowania w odcinku poniżej więzadła pachwinowego (żyła odpiszczelowa lub proteza) lub angioplastyce, a okres obserwacji wynosił średnio 19 miesięcy [60]. W swoim dokumencie *American College of Cardiology Foundation/American Heart Association (ACCF/AHA)* zalecają rozpoczęcie terapii przeciwplateletowej przed zabiegiem wewnątrznaczyniowym lub operacją naczyniową od dawki 75–325 mg/dobę [61]. W wytycznych ACCP 9. edycji sugeruje się mniejszą dawkę ASA w długoterminowym stosowaniu — 75–100 mg/dobę — lub klopidogrelu 75 mg/dobę (poziom 1A), a także zastrzega się, aby nie poddawać terapii podwójnej ASA z klopidogrelem chorych, u których wykonano zabieg rekonstrukcyjny (poziom 2B). Jedyny wyjątek stanowi pomostowanie poniżej stawu kolanowego — wówczas zaleca się terapię podwójną powyższymi lekami przez rok [47].

W zabiegach wewnątrznaczyniowych obejmujących tętnice kończyn dolnych (plastyka balonowa ± stent) zaleca się stosowanie ASA w dawce 75–100 mg/dobę [47]. Znane są także publikacje, w których rekomenduje się większe dawki — 50–300 mg/dobę, podkreślając dużą korzyść i lepsze wyniki także w odniesieniu do doustnych antykoagulantów [62]. Z powyższego wynika, że leczenie przeciwplatetowe za pomocą dawki, na przykład, 75–100 mg/dobę powinno być rozpoczęte przed zabiegiem zarówno wewnątrznaczyniowym, jak i otwartym. W przypadku braku przeciwwskazań terapia przeciwplatekowa powinna być prowadzona bezterminowo [48].

Chorzy ze zwężeniami tętnic szyjnych

Badania dotyczące chorych z bezobjawowymi zwężeniami tętnic szyjnych sugerują, że przyjmowanie ASA może wpływać korzystnie i zmniejszać liczbę incydentów mózgowych w tej grupie pacjentów [63, 64]. Jednak działanie zapobiegawcze ASA na występowanie udarów mózgu w grupie osób z bezobjawowym zwężeniem tętnic szyjnych nie jest do końca określone. Nie potwierdzono w okresie 2 lat korzystnego działania ASA w dawce 325 mg/dobę na występowanie udarów niedokrwiennych

mózgu u chorych z 50-procentowym bezobjawowym zwężeniem tętnic szyjnych [65]. Jednak obecnie obowiązujące zalecenia dotyczące tej grupy pacjentów sugerują podawanie ASA raz dziennie w dawce 75–100 mg [47].

W leczeniu operacyjnym zwężeń tętnic szyjnych ASA odgrywa bardzo ważną rolę. Włącza się go bowiem do terapii w celu zapobiegania bezpośrednim, okołoperacyjnym i odległym powikłaniom wynikającym z możliwości formowania się materiału zatorowo-zakrzepowego po stronie wykonywania endarterektomii. W dużym randomizowanym badaniu *ASA and Carotid Endarterectomy* (ACE) [66] uczestniczyło 2849 chorych, których losowo przydzielano do jednej z czterech grup otrzymujących ASA w dobowych dawkach: 81 mg, 325 mg, 650 mg lub 1300 mg. Podawanie leku rozpoczynano przed operacją i kontynuowano przez 3 miesiące, a ocenie poddano wystąpienie punktów końcowych, takich jak udar, zawał serca i zgon. Po 30 dniach i po 3 miesiącach obserwacji główne punkty końcowe w grupie chorych leczonych mniejszymi dawkami ASA w porównaniu z większymi wystąpiły odpowiednio u 5,4% v. 7,0% ($p = 0,07$) i 6,2% v. 8,4% ($p = 0,03$). Oznacza to, że małe dawki ASA (81 mg lub 325 mg) w większym stopniu zapobiegają powikłaniom niż duże dawki (650 mg i 1300 mg) [66]. W badaniu obejmującym 125 chorych po operacyjnym udrożnieniu tętnic szyjnych od 5. doby po operacji podawano ASA (650 mg 2 ×/d.) lub placebo. U osób leczonych ASA odsetek przemijających napadów niedokrwiennych, udarów, zawałów siatkówki oka i zgonów z powodu niedokrwienia ośrodkowego układu nerwowego był w ciągu 2-letniej obserwacji nieznacznie, choć istotnie mniejszy niż w grupie kontrolnej [67]. Bardzo zbliżone wyniki uzyskano w badaniu z zastosowaniem mniejszej dawki ASA, w którym chorych przydzielano losowo do grupy osób leczonych ASA 75 mg/dobę lub do grupy pacjentów otrzymujących placebo. Podawanie leku rozpoczynano przed operacją; stwierdzono istotne zmniejszenie odsetka śród- i pooperacyjnych udarów mózgu [68]. W przypadku chorych z objawami i po zabiegach operacyjnych w zaleceniach ACCP 9. edycji rekomenduje się stosowanie klopidogrelu w dawce 75 mg/dobę lub ASA w dawce 75–100 mg/dobę, co oznacza zmniejszenie dawki ASA w stosunku do zalecanej w 7. edycji wytycznych ACCP [47, 55].

PUNKT WIDZENIA GASTROENTEROLOGA

Od dawna wiadomo, że przyjmowanie ASA wiąże się ze zwiększonym ryzykiem krwawienia z przewo-

du pokarmowego. Ryzyko krwawienia zależy przede wszystkim od dawki ASA i (w porównaniu z niestosowaniem ASA) zwiększa się 2,3-krotnie przy dawce 75 mg/dobę, 3,2-krotnie przy dawce 150 mg/dobę oraz 3,9-krotnie przy dawce 300 mg/dobę. Istotny wpływ na modyfikację ryzyka krwawienia w przypadku podawania ASA ma również infekcja *Helicobacter pylori*. Główne szkodliwe działanie ASA wynika z hamowania syntezy prostaglandyn, które odpowiadają za ochronę błony śluzowej żołądka, stymulując produkcję śluzu, dwuwęglanów, poprawiając przepływ krwi w błonie śluzowej przewodu pokarmowego. Z tego samego powodu ryzyko krwawienia nie zmniejszałaby droga podania, na przykład doodbytnicza, którą stosuje się w przypadku innych niesteroidowych leków przeciwzapalnych. Opisane powyżej szkodliwe, miejscowe działanie ASA, bezpośrednio na błonę śluzową żołądka, jest znacznie mniejsze niż działanie poprzez blokowanie syntezy prostaglandyn. Niemniej jednak to miejscowe działanie może odpowiadać za objawy dyspeptyczne u niektórych osób bezpośrednio po przyjęciu tabletki leku. Nie ma dostatecznych dowodów na korzystne działanie w tym aspekcie przyjmowania tabletki razem z posiłkiem, ale część chorych „sama wypraktykowała”, że stosowanie tabletki bezpośrednio po posiłku obniża ryzyko wystąpienia dyspepsji.

Jedynymi udokumentowanymi w randomizowanych badaniach klinicznych sposobami redukcji ryzyka krwawienia i zmniejszenia występowania objawów dyspeptycznych przy długotrwałym przyjmowaniu ASA są przewlekłe przyjmowanie inhibitorów pompy protonowej i przeprowadzenie eradykacji *Helicobacter pylori* u osób zakażonych, zanim zaczniesz stosować ASA na stałe.

Inhibitory pompy protonowej powinny być wykorzystywane u osób, które przy stosowaniu ASA mają objawy dyspeptyczne oraz u pacjentów ze zwiększonym ryzykiem powikłań ze strony przewodu pokarmowego — to znaczy, gdy dotyczy ich co najmniej jeden z następujących czynników: choroba wrzodowa w wywiadach, przebyte krwawienie z przewodu pokarmowego, leczenie przeciwzakrzepowe, stosowanie innego leku przeciwkrwotycznego, lub gdy przy braku powyższych obecne są dwa czynniki z wymienionych: wiek powyżej 60 lat, kortykoterapia, dyspepsja lub choroba refluksowa. Wybór konkretnego inhibitora pompy zależy od preferencji lekarza i pacjenta; nie ma dostatecznych danych dokumentujących istotne klinicznie interakcje z ASA. U osób, które oprócz ASA przyjmują klopidoogrel, nie ma

udokumentowanych klinicznie istotnych interakcji, które nakazywałyby wybór któregośkolwiek z dostępnych inhibitorów pompy protonowej (doniesienia, a nawet zalecenia w tej dziedzinie zniechęcające do stosowania np. omeprazolu są oparte na słabych dowodach).

Przed wprowadzeniem na stałe ASA zaleca się także sprawdzenie aktualnego statusu *Helicobacter pylori* (za pomocą gastroskopowo pobranych wycinków lub jednego z nieinwazyjnych testów, takich jak: test oddechowy, test stolca w kierunku *H. pylori*). Eradykację *Helicobacter pylori* należy przeprowadzić przy użyciu odpowiednich zestawów leków (optymalnie terapia poczwórna z wykorzystaniem metronidazolu, tetracykliny, soli bizmutu i inhibitora pompy protonowej), unikając klarytromycyny (w Polsce stwierdza się dużą częstość występowania oporności na klarytromycynę).

Innym możliwym problemem jest wpływ ASA na ryzyko uszkodzenia jelit cienkiego i grubego (krwawienia, perforacje, zwężenia). To ryzyko niewątpliwie istnieje szczególnie przy wieloletnim stosowaniu. Niestety nie ma skutecznych sposobów prewencji. Przypuszcza się, że ryzyko uszkodzenia jelit cienkiego i grubego zależy od składu mikrobiomu jelitowego. Trwają badania w tym zakresie.

PUNKT WIDZENIA DIABETOLOGA

Chorzy na cukrzycę cechują się kilkakrotnie zwiększonym ryzykiem zdarzeń sercowo-naczyniowych, w tym zgonu, w porównaniu z populacją bez tego schorzenia [69]. Istnieją dane wskazujące na to, że prawdopodobieństwo zgonu z powodu choroby wieńcowej u chorego na cukrzycę bez udokumentowanego zawału serca jest zbliżone do tego u pacjenta po zawale bez cukrzycy [70]. Dlatego optymalna kardiologiczna prewencja pierwotna w tej grupie osób, liczącej 8–10% populacji rozwiniętych cywilizacyjnie społeczeństw, jest szczególnie ważna. Na taką profilaktykę składają się właściwe postępowanie behawioralne, leczenie hipoglikemizujące i hipolipemizujące, a także optymalizacja wartości ciśnienia tętniczego. Nieodzownym elementem takiego postępowania jest leczenie przeciwkrwotkowe, zwłaszcza biorąc pod uwagę wiele danych wskazujących na szczególnie nasiloną aktywację i agregację płytek krwi w tym schorzeniu [71]. Warto krótko podsumować dowody i aktualne zalecenia dotyczące leczenia przeciwkrwotkowego w prewencji pierwotnej i wtórnej cukrzycy.

Nie budzi wątpliwości fakt, że leczenie przeciwkrwotkowe powinno być zastosowane w prewencji wtórnej

zdarzeń sercowo-naczyniowych u chorych na cukrzycę. Przemawiają za tym dane z badań klinicznych przeprowadzonych w tej grupie pacjentów [72], na podstawie których światowe organizacje diabetologiczne formułują swoje rekomendacje. W zakresie leku i dawki istnieje zgodność rekomendacji między *American Diabetes Association (ADA)*, najbardziej wpływową organizacją w zakresie opieki nad chorymi na cukrzycę, a Polskim Towarzystwem Diabetologicznym (PTD) [73, 74]. Obie organizacje wskazują na ASA jako podstawę leczenia przeciwplatekowego. Jako najmniejszą skuteczną i najmniej obciążoną działaniami niepożądanymi dawkę rekomendują 75 mg/dobę. Górny zakres zalecanych dobowych dawek wynosi, odpowiednio, 162 mg i 100 mg. Kontrowersje dotyczą jednak prewencji pierwotnej. Kolejne publikowane wyniki metaanaliz relatywnie niewielkich badań pierwotnych sugerują brak korzyści lub niewielką redukcję ryzyka wynikającą ze stosowania ASA w prewencji pierwotnej zdarzeń sercowo-naczyniowych [75, 76]. Mimo to ADA (przy niskim poziomie *evidence-based medicine* [EBM] takiej rekomendacji) i PTD wskazują na potrzebę zastosowania ASA w profilaktyce pierwotnej na podstawie indywidualnej oceny ryzyka. Podobnie jak w przypadku prewencji wtórnej dolny zakres rekomendowanej dawki wynosi 75 mg/dobę. Dokonując przeglądu publikacji oryginalnych dotyczących zastosowania ASA, należy wskazać na problem wynikający z prawie całkowitego braku odrębnych danych na temat cukrzycy typu 1 i cukrzycy typu 2. Podsumowując, zalecenia dotyczące terapii przeciwplatekowej w profilaktyce kardiologicznej za pomocą ASA u pacjentów z cukrzycą są zbliżone do zaleceń dla populacji ogólnej.

PUNKT WIDZENIA NEUROLOGA

W neurologii stosowanie ASA u chorych z ostrym udarem mózgu i we wtórnej profilaktyce po przebytym udarze ma od dawna uznaną pozycję. Nie budzi wątpliwości zasadność jego podawania w ostrej fazie udaru mózgu u osób, u których nie można zastosować leczenia trombolitycznego. Po terapii trombolitycznej rekomenduje się włączenie ASA po upływie 24 godzin. Zalecenie stosowania go już od pierwszego dnia znajduje się we wszystkich liczących się rekomendacjach, mimo że tak zwany wskaźnik NNT (*number needed-to-treat*) dla ASA w prewencji kolejnego udaru mózgu wskazuje na dość mało efektywny charakter tej interwencji i wynosi 111 (skuteczna prewencja zgonu lub powtórnego udaru u 1/111 leczonych osób). Mimo na pozór słabego efektu

prewencyjnego, przeliczając go na liczby bezwzględne (150–200 przypadków udaru mózgu/100 tys. populacji ogólnej/rok), pozwala to uratować znaczną liczbę chorych. Problemem nie dość jednoznacznie rozstrzygniętym jest optymalna dawka ASA. Dawka optymalna to taka, która wykazuje maksymalny efekt kliniczny przy minimalnej liczbie działań niepożądanych. Zarówno w rekomendacjach amerykańskich, jak i polskich zalecana dawka wynosi 100–300 mg/dobę. W niektórych wytycznych zaleca się łączne stosowanie ASA z dipiridamolem, który jednak w Polsce nie jest dostępny. Terapia skojarzona z kłopidogrelem okazała się niebezpieczna, ponieważ zwiększała ryzyko wtórnych krwotoków śródmózgowych, dlatego obecnie nie jest zalecana. W amerykańskich wytycznych rekomenduje się przedział dawek 50–325 mg/dobę. W tym przedziale niezależnie od dawki ryzyko poważnych działań niepożądanych, najczęściej w postaci krwawień z przewodu pokarmowego, jest podobne dla wszystkich dawek. Zwiększa się natomiast wraz ze stosowaniem większych dawek. W badaniach porównujących dawki 300 mg/dobę i 1200 mg/dobę nie zanotowano przewagi większej z dawek. Jeśli zatem chory doznał udaru, przyjmując dawkę ASA w przedziale 50–325 mg/dobę, nie stanowi to niestety przesłanki do zwiększania dawki ani też stosowania terapii łączonej z kłopidogrelem. *Food and Drug Administration* dopuszcza terapię skojarzoną z dipiridamolem. W ramach prewencji po przejściowym napadzie niedokrwiennym lub udarze mózgu w okresie ostrym rekomendowaną dawkę ASA stanowi 160–325 mg/dobę, po tym czasie w przewlekłej terapii prewencyjnej zaleca się stosowanie mniejszych dawek. Nie stwierdzono istotnych różnic dotyczących ryzyka powtórnego udaru podczas monoterapii ASA lub kłopidogrelem. Stosowanie ASA w ramach prewencji pierwotnej udaru mózgu nie jest obecnie zalecane. W okresie 2 lat leczenia od wystąpienia udaru niedokrwiennego, mimo stosowania wyjściowo ASA, podawanie ASA lub warfaryny wiąże się z podobnym ryzykiem kolejnego udaru. W badaniach klinicznych jest nowa postać ASA — o przedłużonym uwalnianiu [77–81].

PODSUMOWANIE

Podsumowując, przedstawione wyżej argumenty wskazują, że ASA jest skutecznym lekiem w prewencji chorób układu sercowo-naczyniowego, a korzyści z jego stosowania w większości przypadków przewyższają związane z nim zagrożenia. Obecnie dawką ASA, w odniesieniu do której najlepiej udowodniono profil

bezpieczeństwa i korzyści, jest 75 mg/dobę, i to ta dawka powinna być stosowana u większości pacjentów w codziennej praktyce klinicznej.

PIŚMIENNICTWO

- Jack D.B. One hundred years of aspirin. *Lancet* 1997; 350: 437–439.
- Stone E. An account of the success of the bark of the willow in the cure of agues. *Philosoph. Trans.* 1763; 53: 195.
- Szymański F.M. Kwas acetylosalicylowy w gabinecie lekarza praktyka. Wydawnictwo ITEM Publishing, Warszawa 2014.
- Eikelboom J.W., Hirsh J., Spencer F.A., Baglin T.P., Weitz J.I. Antiplatelet drugs. antithrombotic therapy and prevention of thrombosis. 9th ed. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141 (supl.): e89S–e119S.
- Loll P.J., Picot D., Garavito R.M. The structural basis of aspirin activity inferred from the crystal structure of inactivated prostaglandin H₂ synthase. *Nat. Struct. Biol.* 1995; 2: 637–643.
- Pedersen A.K., FitzGerald G.A. Dose-related kinetics of aspirin. Presystemic acetylation of platelet cyclooxygenase. *N. Engl. J. Med.* 1984; 311: 1206–1211.
- Cox D., Maree A.O., Dooley M. i wsp. Effect of enteric coating on antiplatelet activity of low-dose aspirin in healthy volunteers. *Stroke* 2006; 37: 2153–2158.
- Meszáros J. Leki przeciwbólowe dostępne bez recepty: jak stosować, jak doradzać pacjentowi? *Przew. Lek.* 2001; 4: 76–87.
- Tykarski A., Filipiak K.J. (red.). Znaczenie kwasu acetylosalicylowego w chorobach układu sercowo-naczyniowego. Wyd. 2 uzup. Termedia, Poznań 2008.
- Benedek I.H., Joshi A.S., Pieniaszek H.J., King S.Y., Kornhauser D.M. Variability in the pharmacokinetics and pharmacodynamics of low dose aspirin in healthy male volunteers. *J. Clin. Pharmacol.* 1995; 35: 1181–1186.
- Baigent C., Blackwell L., Collins R. i wsp. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomized trials. *Lancet* 2009; 373: 1849–1860.
- Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K. i wsp.; Task Force Members. 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). *J. Hypertens.* 2013; 31: 1281–1357.
- Perk J., De Backer G., Gohlke H i wsp.; European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR); ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur. Heart J.* 2012; 33: 1635–1701.
- Rothwell P.M., Fowkes F.G., Belch J.F. i wsp. Effect of daily aspirin on long-term risk of death due to cancer: analysis of individual patient data from randomised trials. *Lancet* 2011; 377: 31–41.
- Rothwell P.M., Wilson M., Price J.F. i wsp. Effect of daily aspirin on risk of cancer metastasis: a study of incident cancers during randomised controlled trials. *Lancet* 2012; 379: 1591–1601.
- Rothwell P.M., Price J.F., Fowkes F.G. i wsp. Short-term effects of daily aspirin on cancer incidence, mortality, and non-vascular death: analysis of the time course of risks and benefits in 51 randomised controlled trials. *Lancet* 2012; 379: 1602–1612.
- Mills E.J., Wu P., Alberton M. i wsp. Low-dose aspirin and cancer mortality: a meta-analysis of randomized trials. *Am. J. Med.* 2012; 125: 560–567.
- Ye X., Fu J., Yang Y. i wsp. Dose-risk and duration-risk relationships between aspirin and colorectal cancer: a meta-analysis of published cohort studies. *PLoS One* 2013; 8: e57578.
- Rothwell P.M., Wilson M., Elwin C.E. i wsp. Long-term effect of aspirin on colorectal cancer incidence and mortality: 20-year follow-up of five randomised trials. *Lancet* 2010; 376: 1741–1750.
- Brotans C., Benamouzig R., Filipiak K.J., Limmroth V., Borghi C. A systematic review of aspirin in primary prevention: is it time for a new approach? *Am. J. Cardiovasc. Drugs* 2015; 15: 113–133.
- Steg P.G., James S.K., Atar D. i wsp. Task force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC). ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur. Heart J.* 2012; 33: 2569–2619.
- Hamm C.W., Bassand J.P., Agewall S. i wsp.; ESC Committee for Practice Guidelines. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: the Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur. Heart J.* 2011; 32: 2999–3054.
- Vahanian A., Alfieri O., Andreotti F. i wsp.; Joint task force on the management of valvular heart disease of the European Society of Cardiology (ESC); European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). *Eur. Heart J.* 2012; 33: 2451–2496.
- Tendera M., Aboyans V., Bartelink M.L. i wsp.; European Stroke Organization; ESC Committee for Practice Guidelines. ESC guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral artery diseases: document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries: the Task Force on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Artery Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur. Heart J.* 2011; 32: 2851–2906.
- Grupa Ekspertów Sekcji Chorób Naczyniowych Polskiego Towarzystwa Neurologicznego. Postępowanie w udarze mózgu. Wytyczne Grupy Ekspertów Sekcji Chorób Naczyniowych Polskiego Towarzystwa Neurologicznego. *Neurol. Neurochir. Pol.* 2012; 46 (supl. 1): 1.
- Jauch E.C., Saver J.L., Adams H.P. Jr i wsp.; American Heart Association Stroke Council; Council on Cardiovascular Nursing; Council on Peripheral Vascular Disease; Council on Clinical Cardiology. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2013; 44: 870–947.
- Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomized trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002; 324: 71–86.
- The RISC Group. Risk of myocardial infarction and death during treatment with low dose aspirin and intravenous heparin in men with unstable coronary artery disease. *Lancet* 1990; 336: 827–830.
- Juul-Möller S., Edvardsson N., Jahnmatz B. i wsp. The Swedish Angina Pectoris Aspirin Trial (SAPAT) Group. Double-blind trial of aspirin in primary prevention of myocardial infarction in patients with stable chronic angina pectoris. *Lancet* 1992; 340: 1421–1425.
- The SALT Collaborative Group. Swedish Aspirin Low-Dose Trial (SALT) of 75 mg aspirin as secondary prophylaxis after cerebrovascular ischaemic events. *Lancet* 1991; 338: 1345–1349.
- Soll A.H., Weinstein W.M., Kurata J., McCarthy D. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and peptic ulcer disease. *Ann. Intern. Med.* 1991; 114: 307–319.
- Schoen R.T., Vender R.J. Mechanisms of nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced gastric damage. *Am. J. Med.* 1989; 86: 449–458.
- Kasprzak M., Koziński M., Kubica A. i wsp. Przegląd metod ochrony przewodu pokarmowego u pacjentów leczonych kwasem acetylosalicylowym. Ocena skuteczności terapii i wpływu na właściwości przeciwpłytkowe. *Kardiol. Pol.* 2012; 70: 405–413.
- Derry S., Loke Y.K. Risk of gastrointestinal haemorrhage with long-term use of aspirin: meta-analysis. *BMJ* 2000; 321: 1183–1187.
- Farrell B., Godwin J., Richards S., Warlow C. The United Kingdom transient ischaemic attack (UK-TIA) aspirin trial: final results. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 1991; 54: 1044–1054.
- The Dutch TIA Trial Study Group. A comparison of two doses of aspirin (30 mg vs. 283 mg a day) in patients after a transient ischemic attack or minor ischemic stroke. *N. Engl. J. Med.* 1991; 325: 1261–1266.
- Fareed J., Hoppensteadt D.A., Bick R.L. Management of thrombotic and cardiovascular disorders in the new millennium. *Clin. Appl. Thromb. Hemost.* 2003; 9: 101–108.
- Rutherford R. Vascular surgery. W.B. Saunders Company, Philadelphia 2005.
- Goldhaber S.Z., Manson J.E., Stampfer M.J. i wsp. Low-dose aspirin and subsequent peripheral arterial surgery in the Physicians' Health Study. *Lancet* 1992; 340: 143–145.
- Hess H., Mietaschik A., Deichsel G. Drug-induced inhibition of platelet function delays progression of peripheral occlusive arterial disease: a prospective double-blind arterio-graphically controlled trial. *Lancet* 1985; 1: 416–419.
- Fiotti N., Altamura N., Cappelli C. i wsp. Long-term prognosis in patients with peripheral arterial disease treated with antiplatelet agents. *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* 2003; 26: 374–380.

42. Criqui M.H., Langer R.D., Fronek A. i wsp. Mortality over a period of 10 years in patients with peripheral arterial disease. *N. Engl. J. Med.* 1992; 326: 381–386.
43. Berger J.S., Roncagliani M.C., Avanzini F. i wsp. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events in women and men: a sex-specific meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2006; 295: 306–313.
44. Hackam D.G., Eikelboom J.W. Antithrombotic treatment for peripheral arterial disease. *Heart* 2007; 93: 303–308.
45. Dormandy J.A., Rutherford R.B. Management of peripheral arterial disease (PAD); TASC Working Group. TransAtlantic Inter-Society Consensus (TASC). *J. Vasc. Surg.* 2000; 31 (1 część 2): S1–S296.
46. Vandvik P.O., Lincoff A.M., Gore J.M. i wsp. Primary and secondary prevention of cardiovascular disease: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis. 9th ed. American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2012; 141 (supl. 2): e637S–e668S.
47. Alonso-Coello P., Bellmunt S., McGorrian C. i wsp. Antithrombotic therapy in peripheral artery disease: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis. 9th ed. American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2012; 141 (supl. 2): e669S–e690S.
48. Norgren L., Hiatt W.R., Dormandy J.A. i wsp. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* 2007; 33: supl. I: S1–S75.
49. Hirsch A.T., Haskal Z.J., Hertzner N.R. i wsp. ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients with Peripheral Arterial Disease (lower extremity, renal, mesenteric, and abdominal aortic): a collaborative report from the American Associations for Vascular Surgery/Society for Vascular Surgery, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society for Vascular Medicine and Biology, Society of Interventional Radiology, and the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines (writing committee to develop guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease): summary of recommendations. *J. Vasc. Interv. Radiol.* 2006; 17: 1383–1397.
50. Lechat P., Priollet P. Prevention of major ischemic events in lower limb arterial disease: does aspirin play a role? *J. Mal. Vasc.* 2006; 33: 129–134.
51. Goldman M.D., Simpson D., Hawker R.J. i wsp. Aspirin and dipyridamole reduced platelet deposition on prosthetic femoro-popliteal grafts in man. *Ann. Surg.* 1983; 198: 713–716.
52. Pumphrey C.W., Chesebro J.H., Dewanjee M.K. i wsp. In vivo quantitation of platelet deposition on human peripheral arterial bypass grafts using indium-111-labeled platelets: effect of dipyridamole and aspirin. *Am. J. Cardiol.* 1983; 51: 796–801.
53. Donaldson D.R., Salter M.C., Kester R.C. i wsp. The influence of platelet inhibition on the patency of femoro-popliteal dacron bypass grafts. *J. Vasc. Surg.* 1985; 19: 224–230.
54. Zekert F. (red.). Klinische Anwendung von Aggregationshemmern bei arterieller Verschlusskrankheit. Thrombosen, embolien und aggregationshemmer in der chirurgie. Schattauer, Stuttgart 1977: 68–72.
55. Clagett G. P., Sobel M., Jackson M.R. i wsp. Antithrombotic therapy in peripheral arterial occlusive disease. The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therap. *Chest* 2004; 126: 609S–626S.
56. Jackson M.R., Clagett G.P. Antithrombotic therapy in peripheral arterial occlusive disease. *Chest* 2001; 119 (supl.): 283S–299S.
57. Tangelder M.J.D., Algra A., Lawson J.A. i wsp. Systematic review of randomized controlled trials of aspirin and oral anticoagulants in the prevention of graft occlusion and ischemic events after infrainguinal bypass surgery. *J. Vasc. Surg.* 1999; 30: 701–709.
58. McCollum C., Alexander C., Kenchington G. i wsp. Antiplatelet drugs in femoropopliteal vein bypasses: a multicenter trial. *J. Vasc. Surg.* 1991; 13: 150–162.
59. Dutch Bypass Oral Anticoagulants or Aspirin (BOA) Study Group. Efficacy of oral anticoagulants compared with aspirin after infrainguinal bypass surgery (The Dutch Bypass Oral Anticoagulants or Aspirin Study): a randomized trial. *Lancet* 2000; 355: 346–351.
60. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy. II. Maintenance of vascular graft or arterial patency by antiplatelet therapy. *BMJ* 1994; 308: 159–168.
61. Rooke T.W., Hirsch A.T., Misra S. i wsp. 2011 ACCF/AHA focused update of the guideline for the management of patients with peripheral artery disease (updating the 2005 guideline): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: developed in collaboration with the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Interventional Radiology, Society for Vascular Medicine, and Society for Vascular Surgery. *J. Vasc. Surg.* 2011; 54: e32–e58.
62. Dorffler-Melly J., Koopman M.M., Prins M.H., Buller H.R. Antiplatelet and anticoagulant drugs for prevention of restenosis/reocclusion following peripheral endovascular treatment. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2005; 1: CD002071.
63. Krupski W.C., Weiss D.G., Rapp J.H. i wsp. Adverse effects of aspirin in the treatment of asymptomatic carotid artery stenosis. *J. Vasc. Surg.* 1992; 16: 588–600.
64. Hobson R.W., Krupski W.C., Weiss D.G. i wsp. Influence of aspirin in the management of asymptomatic carotid artery stenosis. *J. Vasc. Surg.* 1993; 17: 257–265.
65. Côté R., Battista R.N., Abrahamowicz M. i wsp. Lack of effect of aspirin in asymptomatic patients with carotid bruits and substantial carotid narrowing. *Ann. Intern. Med.* 1995; 123: 649–655.
66. Taylor D.W., Barnett H.J.M., Haynes R.B. i wsp. Low-dose and high-dose acetylsalicylic acid for patients undergoing carotid endarterectomy: a randomized controlled trial. ASA and Carotid Endarterectomy (ACE) Trial Collaborators. *Lancet* 1999; 353: 2179–2184.
67. Fields W.S., Lemak N.A., Frankowski R.F. i wsp. Controlled trial of aspirin in cerebral ischemia: Part II. Surgical group. *Stroke* 1978; 9: 309–319.
68. Lindblad B., Persson N.H., Takolander R. i wsp. Does low-dose acetylsalicylic acid prevent stroke after carotid surgery? A double-blind, placebo-controlled randomized trial. *Stroke* 1993; 24: 1125–1128.
69. Sarwar N., Gao P., Seshasai S.R. i wsp. Emerging risk factors collaboration diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet* 2010; 375: 2215–2222.
70. Haffner S.M., Lehto S., Rönnemaa T., Pyörälä K., Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.* 1998; 339: 229–234.
71. Nicolucci A., Standl E. Antiplatelet therapy for every diabetic person? *Diabetes Care* 2011; 34 (supl. 2): S150–S154.
72. Schnell O., Erbach M., Hummel M. Primary and secondary prevention of cardiovascular disease in diabetes with aspirin. *Diab. Vasc. Dis. Res.* 2012; 9: 245–55.
73. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes 2016 abridged for primary care providers. *Clin. Diabetes* 2016; 34: 3–21.
74. Stanowisko Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego. Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2016. *Diabetol. Klin.* 2016; 5 (supl. A): A1–A76.
75. Berardis G., Sacco M., Strippoli G.F. i wsp. Aspirin for primary prevention of cardiovascular events in people with diabetes: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2009; 339: b4531.
76. Kunutsor S.K., Seidu S., Khunti K. Aspirin for primary prevention of cardiovascular and all-cause mortality events in diabetes: updated meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabet. Med.* 2016 Apr 17. doi: 10.1111/dme.13133.
77. Kirschner H. Therapeutic interventions for ischaemic stroke. *Am. J. Manag. Care* 2008; 14: S212–S226.
78. Wiszniewska M., Kobayashi A., Członkowska A. Postępowanie w udarze mózgu. Skróty Wytycznych Grupy Ekspertów Sekcji Chorób Naczyniowych Polskiego Towarzystwa Neurologicznego z 2012 roku. *Pol. Przegl. Neurol.* 2012; 8: 161–175.
79. Siket M.S., Edlow J.A. Transient ischemic attack reviewing the evolution of the definition, diagnosis, risk stratification, and management for the emergency physician. *Emerg. Med. Clin. North Am.* 2012; 30: 745–770.
80. Adams R.J., Albers G., Alberts M.J. i wsp. Update to the AHA/ASA recommendations for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack. *Stroke* 2008; 39: 1647–165.
81. Bliden K.P., Tantry U.S., Chaudhary R., Byun S., Gurbel P.A. Extended-release acetylsalicylic acid for secondary prevention of stroke and cardiovascular events. *Expert Rev. Cardiovasc. Ther.* 2016; 14: 779–791.
82. Thygesen K., Alpert J.S., White H.D. i wsp.; Writing Group on the Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Universal Definition of Myocardial Infarction. ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). Third universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J.* 2012; 33: 2551–2567.
83. Roffi M., Patrono C., Collet J.P. i wsp. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2016; 37: 267–315.