Niske doze acetilsalicilne kiseline: pregled indikacija

Low Doses of Acetylsalicylic Acid: An Overview of Indications

LUKA BIELEN[1], ALEKSANDAR KNEŽEVIĆ[2]

[1] Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu
[2] Opća bolnica Zadar

SAŽETAK Kardiovaskularne bolesti (KVB) vodeći su uzrok smrti u razvijenim zemljama i Republici Hrvatskoj (RH). Niz dokaza iz bazičnih istraživanja, opservacijskih studija i randomiziranih kliničkih ispitivanja potvrđuje korist od primjene acetilsalicilne kiseline (ASK) u smanjenju incidencije neželjenih kardiovaskularnih događaja. Kao takva je ASK 2014. godine u RH bila najpropisivaniji od svih lijekova. Prema mehanizmu djelovanja ASK se razlikuje od ostalih nesteroidnih antireumatika, jer reakcijom acetilacije dovodi do ireverzibilne inhibicije enzima ciklooksigenaze i time do antiagregacijskog učinka za vrijeme cijeloga životnog vijeka trombocita. Navedeni učinak prisutan je već kod primjene 75 – 150 mg ASK, tzv. niskih doza ASK. Prednost uporabe niskih doza ASK u odnosu prema višim dozama očituje se u nižoj incidenciji nuspojava (poglavito krvarenja i nuspojava vezanih za gastrointestinalni sustav), uz zadržavanje jednakog antiagregacijskog učinka. Indikacije za primjenu niskih doza ASK uključuju akutni koronarni sindrom s elevacijom ST-spojnice i bez nje, primarnu i sekundarnu prevenciju KVB-a te primjenu ASK u sklopu dvojne antiagregacijske terapije nakon perkutane koronarne intervencije. Primjena ASK u primarnoj prevenciji strogo je individualna te je prije propisivanja potrebno dobro prosuditi korist naspram moguće štete od primjene lijeka.

KLJUČNE RIJEČI: acetilsalicilna kiselina, primarna prevencija, sekundarna prevencija, kardiovaskularne bolesti

SUMMARY Cardiovascular diseases (CVD) are the leading cause of death in developed countries and Croatia. Several lines of evidence from basic, observational and randomized controlled studies confirm the benefit of acetylsalicylic acid (ASA) in decreasing the incidence of adverse cardiovascular events. As such, ASA was the most prescribed drug in Croatia in 2014. The mechanism of its action differs from that of other non-steroidal anti-inflammatory drugs, since it irreversibly inhibits enzyme cyclooxygenase and therefore achieves antiaggregation effect during the whole life span of platelets. This effect is already present with the administration of the so-called low ASA doses of 75 - 150 mg. The advantage of low ASA doses in comparison with higher doses is the lower incidence of side effects (principally bleeding events and side effects related to gastrointestinal system), along with the preservation of the same antiaggregation effect. Indications for the administration of low ASA doses include acute coronary syndrome with and without ST segment elevation, primary and secondary prevention of CVD and the use of ASA as part of dual antiplatelet therapy after percutaneous coronary intervention. As the use of ASA in primary prevention is strictly individual, a careful prior evaluation of the risk-benefit ratio is needed.

KEY WORDS: acetylsalicylic acid, primary prevention, secondary prevention, cardiovascular diseases

Uvod

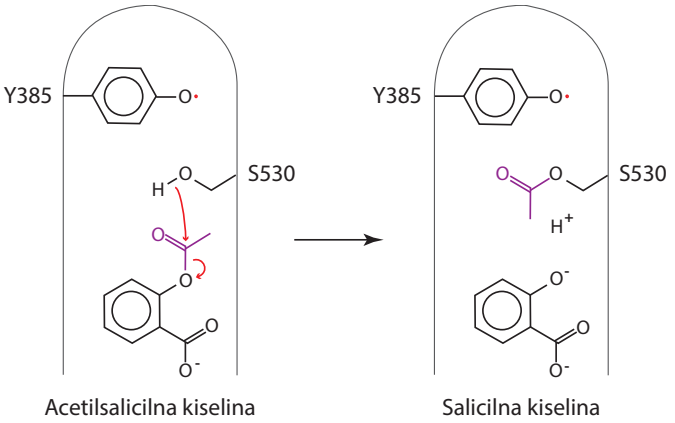
Kardiovaskularne bolesti (KVB) vodeći su uzrok smrti u razvijenim zemljama. Prema podacima Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo (HZJZ), 2013. godine je od ishemijske bolesti srca umrlo 21,4%, a od cerebrovaskularnih bolesti 14,4% ukupno preminulih osoba. Time su ove bolesti i dalje na 1. i 2. mjestu uzroka smrtnosti (1). Niz dokaza iz bazičnih istraživanja, opservacijskih studija i randomiziranih kliničkih ispitivanja govori u prilog koristi primjene acetilsalicilne kiseline (ASK) u smanjenju incidencije neželjenih kardiovaskularnih događaja u velikog broja bolesnika (2).

Od prvih početaka šire kliničke upotrebe na prijelazu iz 19. u 20. stoljeće ASK je sve do danas jedan od najupotrebljavanijih lijekova (3). U prilog tomu govore i službeni podaci HALMED-a, prema kojima je ASK 2014. godine u Republici Hrvatskoj bio najkorišteniji od svih lijekova. Njegova je potrošnja iznosila čak 63,0 DDD-a (definiranih dnevnih doza)

na 1000 stanovnika po danu (4). Takav podatak ne iznenađuje s obzirom na učinkovitost primjene niskih doza ASK kod bolesti kardiovaskularnog sustava, veliku prevalenciju ovih bolesti u populaciji i odličan omjer troška i učinkovitosti ASK, primjerice kod sekundarne prevencije akutnoga koronarnog sindroma (5).

Nesteroidni antireumatici (NSAR) inhibiraju aktivnost enzima ciklooksigenaze (COX). Ovi enzimi normalno dovode do pretvorbe arahidonske kiseline u različite prostaglandine i tromboksan A_2. COX-1 je tzv. konstitutivna izoforma enzima, eksprimirana u većini tkiva, a COX-2 je inducibilna izoforma, koja se pojačano eksprimira u upali. Prema mehanizmu djelovanja, ASK se razlikuje od ostalih NSAR, jer se reakcijom acetilacije veže za enzime COX-1 i COX-2. Pritom dolazi do stvaranja kovalentne veze i ireverzibilne COX-inhibicije (slika 1.).

SLIKA 1. ASK je kovalentni inhibitor COX-enzima. U aktivnome mjestu izoforme COX-1 kovalentno modificira serin na položaju 530. Posljedično je onemogućen pristup arahidonske kiseline aktivnomu mjestu enzima (pojava steričke opstrukcije) koje sadržava tirozin.



Preuzeto iz: Michael Palmer, Alice Chan, Thorsten Dieckmann, John Honek. „Notes to Biochemical Pharmacology". Wiley, ISBN: 978-1-118-81998-2.

Zbog toga je trajanje farmakološkog učinka ASK ovisno o brzini obnavljanja COX-enzima u stanicama. Budući da trombociti nemaju staničnu jezgru, ne mogu obnoviti COX-1-enzime, a time ni sintezu tromboksana A_2 koji ima važnu fiziološku ulogu u aktivaciji trombocita. Zbog toga inhibicija COX-1 u trombocitima traje za vrijeme cijeloga životnog vijeka trombocita te se fiziološka agregacija trombocita uspostavlja tek 8 – 12 dana nakon obustave kronične terapije s ASK. Antiagregacijski učinak na trombocite nastupa već kod primjene 30 mg ASK na dan (6).

Niske naspram visokih doza ASK

Učinak ASK ovisan je o dozi. Tako već uz niske doze (75 – 150 mg) dolazi do ireverzibilne inaktivacije COX-1 koja se u trombocitima ne može obnoviti pa zbog smanjenja sinteze tromboksana A_2 nastupa antiagregacijski učinak. Kod primjene srednjih doza (650 – 4000 mg na dan) dolazi do inhibicije COX-1 i COX-2, što dovodi do analgetskog i antipiretskog učinka. Konačno, doze više od 4000 mg imaju i antiinflamatorno djelovanje koje je posredovano i učincima neovisnim o prostaglandinima te korisno u reumatskim bolestima, ali ograničeno znatno većom incidencijom nuspojava (7).

Pri tome treba naglasiti da prema važećim Sažecima opisa svojstava lijekova koji sadržavaju ASK maksimalna dopuštena doza ASK iznosi 4000 mg na dan, dok se prema dostupnim literaturnim podacima lijek može primjenjivati i u dozama do 5400 mg na dan uz praćenje koncentracije ASK u serumu koja mora biti u rasponu od 150 do 300 µg/mL (8).

Važno je naglasiti da je COX-1 dominantno prisutna izoforma enzima u stanicama želučane sluznice te je kao takva glavni izvor sinteze citoprotektivnih prostaglandina. Stoga je inhibicija COX-1 u želucu glavni razlog želučanih nuspojava NSAR, koje uključuju krvarenje iz gornjeg dijela gastrointestinalnog (GI) sustava, ulceracije želuca i duodenuma, erozije sluznice želuca, gastritis, mučninu, dispepsiju itd. U tom smislu govorimo o nuspojavama tipa A, odnosno o onima koje ovise o dozi i koje su zapravo naglašeni učinak lijeka primijenjenog u uobičajenoj dozi (9). Upravo se zbog ovisnosti o dozi lijeka ove nuspojave mogu snižavanjem doze dijelom spriječiti, odnosno incidencija im se može smanjiti. Pri dozi od 75 mg na dan ASK dovodi do malog, ali znatnog porasta incidencije gastrointestinalnih krvarenja. Prema nekim procjenama, navedeni se porast udvostručuje pri dozi od 300 mg na dan i upeterostručuje pri dozi od 1800 do 2400 mg na dan (10). Vezano uz rizik od krvarenja, u *post-hoc* analizama velikih kliničkih ispitivanja CURE (od engl. *Effects of aspirin dose when used alone or in combination with clopidogrel in patients with acute coronary syndromes: observations from the **C**lopidogrel in **U**nstable angina to prevent **R**ecurrent **E**vents study*) i BRAVO (od engl. *Design of the **B**lockade of the glycoprotein IIb/IIIa **R**eceptor to **A**void **V**ascular **O**cclusion trial)*, uočen je porast rizika od krvarenja s porastom doze ASK. Posebno je važna činjenica da je do porasta učestalosti krvarenja došlo unutar raspona niskih doza (11, 12). Budući da se maksimalni antiagregacijski učinak ASK postiže već pri dozi od 40 do 160 mg na dan, preporučljivo je davati niske doze ASK (75 – 150 mg na dan) (13, 14). U prilog navedenomu govore i rezultati velikoga randomiziranog kliničkog ispitivanja faktorskog dizajna (CURRENT-OASIS 7 trial – ***C**lopidogrel Optimal Loading Dose **U**sage to **R**educe **R**ecurrent **E**ve**NT**s/**O**ptimal **A**ntiplatelet **S**trategy for **I**nterventio**nS***) u kojem je ispitivan učinak viših naspram nižih doza klopidogrela i viših (300 – 325 mg na dan) naspram nižih (75 – 100 mg na dan) doza ASK u osoba koje su zbog akutnoga koronarnog sindroma (AKS) liječene perkutanom koronarnom intervencijom. Valja napomenuti da su i bolesnici liječeni niskom dozom ASK prvog dana primili 300 mg ASK. Inicijalno je randomizirano 25.086 bole-

snika od kojih je visokom dozom ASK liječeno ukupno 8624, a niskom dozom 8639 bolesnika. Između 2 skupine nije bilo razlike u primarnom ishodu (kardiovaskularni uzrok smrti, infarkt miokarda (IM) ili moždani udar u periodu od 30 dana nakon randomizacije), kao ni u incidenciji klinički znatnog krvarenja. Ipak, incidencija većih gastrointestinalnih krvarenja bila je nešto veća u bolesnika liječenih višom dozom ASK (15).

U jednom ispitivanju, u kojem se jednostruka doza ibuprofena od 400 mg uzimala 8 sati prije ili 30 minuta nakon oblika ASK (81 mg) s trenutačnim oslobađanjem, zabilježen je smanjen učinak ASK na stvaranje tromboksana ili agregaciju trombocita. Međutim, ograničenost tih podataka i nesigurnosti u pogledu ekstrapolacije *ex vivo* podataka na kliničko stanje impliciraju da se ne mogu donijeti čvrsti zaključci o redovitoj primjeni ibuprofena te se ne smatra da postoje klinički značajni učinci tijekom povremene primjene ibuprofena (16).

Rezultati navedenih istraživanja uklapaju se u općeprihvaćeno načelo racionalne farmakoterapije prema kojemu valja težiti propisivanju najniže učinkovite doze lijeka.

Indikacije za niske doze ASK

Niske doze ASK definiraju se kao one između 75 i 150 mg na dan. U daljnjem tekstu prikazane su glavne indikacije za ASK u niskoj dozi.

Akutni koronarni sindrom (AKS) bez ST-elevacije

Prema smjernicama Europskoga kardiološkog društva što ranija oralna primjena ASK u tzv. *loading* dozi od 150 do 300 mg indicirana je u terapiji AKS-a bez ST-elevacije. Tabletu treba sažvakati kako bi se brzo postigla visoka koncentracija ASK u krvi i postigla brza i gotovo potpuna inhibicija sinteze tromboksana A_2. Potom se nastavlja s terapijom održavanja od 75 do 100 mg na dan. ASK u ovoj indikaciji smanjuje incidenciju rekurentnog IM-a i smrtnog ishoda (OR 0,47; CI 0,37 – 0,61; $p < 0,001$) (17). Gornja preporučena granica od 100 mg na dan bazira se na opservaciji u sklopu *post-hoc* analize CURE kliničkog ispitivanja, prema kojoj je primijećen porast incidencije klinički znatnog krvarenja ovisan o dozi (2% uz 100 mg, 2,3% uz 100 – 200 mg i 4% uz > 200 mg na dan) (11). Također, u velikoj metaanalizi kliničkih ispitivanja primjene ASK u ovoj indikaciji, na uzorku od gotovo 200.000 bolesnika, nije bilo statistički značajne razlike u učinkovitosti nižih (75 – 325 mg) naspram viših (500 – 1500 mg) doza. Drugim riječima, višim dozama ASK ne postiže se dodatna korist (18).

Akutni koronarni sindrom (AKS) sa ST-elevacijom

Odmah nakon postavljanja dijagnoze IM-a sa ST-elevacijom (STEMI) preporučuje se primjena ASK. Prema smjernicama Europskoga kardiološkog društva indicirana je oralna primjena *loading* doze od 150 do 300 mg (19). Navedeno se odnosi na sve bolesnike, neovisno o terapijskoj strategiji. Nema dokaza o dodatnoj koristi viših doza, jer se ne postiže dodatni farmakološki učinak, a raste opasnost od nuspojava. Učinkovitost ASK u ovoj indikaciji dokazana je prije gotovo 30 godina u studiji ISIS-2 (od engl. *Second **I**nternational **S**tudy of **I**nfarct **S**urvival*) u kojoj je 17.187 bolesnika sa suspektnim akutnim IM-om randomizirano u 4 skupine: infuzija streptokinaze, ASK 160 mg po 30 dana, kombinacija obaju lijekova, placebo. Terapija s ASK dovela je za 5 tjedana do znatnog smanjenja vaskularnog mortaliteta od 23%. Rezultat je bio sličan kao uz streptokinazu (25%) te aditivan u kombinaciji (42%). Za razliku od streptokinaze terapija ASK-om nije bila udružena s porastom incidencije intrakranijalnih krvarenja niti s krvarenjima zbog kojih je bila potrebna transfuzija (20). Nakon primjene *loading* doze preporučuje se nastavak terapije nižim dozama ASK (75 – 100 mg na dan), ponajprije na temelju rezultata kliničkog ispitivanja CURRENT-OASIS 7 u kojem više doze ASK nisu dovele do veće kliničke koristi, a nosile su veći rizik od gastrointestinalnog krvarenja (15). Terapija ASK-om nastavlja se nakon STEMI-ja doživotno.

Sekundarna prevencija kardiovaskularnih bolesti

Primjena niskih doza ASK (75 – 150 mg na dan) dovodi do statistički i klinički znatnog smanjenja rizika od IM-a, moždanog udara i vaskularne smrtnosti u bolesnika koji su preživjeli kardiovaskularni događaj. Pouzdani dokazi o korisnom učinku ASK u sekundarnoj prevenciji KVB-a prikazani su u metaanalizi 195 randomiziranih kliničkih ispitivanja antiagregacijskih lijekova (u prvom redu ASK) na uzorku većem od 135.000 visokorizičnih bolesnika s različitim oblicima KVB-a: akutnim ili preboljelim IM-om, akutnim ili preboljelim moždanim udarom ili TIA-om (tranzitorna ishemijska ataka), stabilnom i nestabilnom anginom pektoris, perifernom arterijskom bolesti, stanjem nakon perkutane koronarne intervencije ili aortokoronarnog premoštenja. Terapija s ASK dovodi do smanjenja relativnog rizika od vaskularnih događaja (nefatalni IM, nefatalni moždani udar i vaskularna smrtnost) za oko 22%. Primjerice, primjena ASK dovela je do izbjegavanja 36 vaskularnih događaja tijekom 27-mjesečne primjene kod 1000 bolesnika s preboljelim IM-om. Važno je napomenuti da u analizi nije bilo razlike u učinkovitosti između niske (75 – 150 mg na dan) i visoke (160 – 325 mg na dan) doze ASK (18). Doživotna primjena ASK u dozi od 75 do 150 mg na dan kod svih bolesnika s utvrđenom kardiovaskularnom bolešću u skladu je s europskim smjernicama (21). Ista doza ASK preporučuje se i u smjernicama NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*) uz napomenu o potrebi kontrole arterijskog tlaka prije uvođenja ASK u terapiju, a zagovaraju je i autori smjernica Britanskog društva za hipertenziju (22, 23). S obzirom na to da se radi o visokorizičnoj populaciji bolesnika,

korist od primjene ASK sa svrhom sekundarne prevencije kardiovaskularnih događaja jasno premašuje potencijalne štetne učinke poput rizika od krvarenja (24). Nažalost, upotreba niskih doza ASK u sekundarnoj prevenciji KVB-a je suboptimalna. Primjerice, u anketnom istraživanju provedenom u SAD-u 2013. godine na uzorku od 18.000 osoba s KBV-om čak 30% ih nije uzimalo ASK za sekundarnu prevenciju IM-a ili moždanog udara (25). U nekim je populacijama bolesnika premalena upotreba ASK još izraženija. Primjerice, u populaciji bolesnika na hemodijalizi dokazana je korist od primjene ASK u primarnoj i sekundarnoj prevenciji neželjenih kardiovaskularnih događaja. Međutim, u istraživanju koje je uključivalo 172 bolesnika na redovitoj hemodijalizi samo je 51% onih s anamnezom KVB-a i 18% onih bez KVB-a redovito uzimalo ASK. Većina bolesnika nije imala kontraindikaciju za ASK (26).

Primjena ASK u sklopu dvojne antiagregacijske terapije nakon perkutane koronarne intervencije

Tromboza stenta označava naglu trombotsku okluziju koronarnog stenta. Rijetka je, ali teška komplikacija perkutane koronarne intervencije koja se u većine bolesnika klinički manifestira kao STEMI ili nagla srčana smrt. Dugoročna dvojna antiagregacijska terapija (ASK i blokator $P2Y_{12}$-receptora) znatno smanjuje rizik od tromboze stenta. Dvojna antiagregacijska terapija pokazala se učinkovitijom od monoterapije s ASK. Navedeno je dokazano u ranim kliničkim ispitivanjima kod bolesnika liječenih *bare metal* stentovima (27). Preporučuje se primjena niskih doza ASK (75 – 100 mg na dan) u kombinaciji s klopidogrelom (75 mg na dan) tijekom barem 12 mjeseci. Kod bolesnika koji dobro podnose navedenu terapiju preporučljivo ju je produžiti za dodatnih 18 mjeseci.

Ovakav pristup dugoročnoj dvojnoj antiagregacijskoj terapiji u bolesnika nakon elektivne perkutane koronarne intervencije s postavljanjem stenta proizlazi iz rezultata studije DAPT (od engl. *Twelve or 30 months of **d**ual **a**nti-**p**latelet **t**herapy after drug-eluting stents*) u kojoj je 9961 bolesnik prethodno liječen 12 mjeseci s ASK i blokatorom $P2Y_{12}$-receptora (klopidogrel ili prasugrel) randomiziran u skupinu koja je dobivala ASK i placebo, odnosno ASK i blokator $P2Y_{12}$-receptora dodatnih 18 mjeseci. Bolesnici koji su nastavili s uzimanjem $P2Y_{12}$-blokatora imali su statistički značajno manju incidenciju tromboze stenta te neželjenih kardiovaskularnih i cerebrovaskularnih događaja. Najvažnijim se pokazalo smanjenje incidencije IM-a (2,1 naspram 4,1%; HR 0,47, $p < 0,001$). Produženje primjene dvojne antiagregacijske terapije dovelo je do izbjegavanja dodatnih 20 slučajeva IM-a na 1000 pacijenata liječenih godinu dana (28). S obzirom na veći rizik od krvarenja uz dvojnu antiagregacijsku terapiju, odluka je o nastavku primjene blokatora $P2Y_{12}$-receptora nakon 12 mjeseci individualna (29).

Primarna prevencija kardiovaskularnih bolesti

Primjena ASK u primarnoj je prevenciji kontroverzna te je vidljivo da temeljem istih podataka autori raznih smjernica dolaze do različitih zaključaka. Tako regulatorne agencije (FDA i EMA) smatraju da prema postojećim metaanalizama kliničkih studija nema dokaza na temelju kojih bi se mogla preporučiti primarna prevencija kardiovaskularnih događaja ASK-om, što je uostalom stajalište i Europskoga kardiološkog društva (a time i Hrvatskoga kardiološkog društva).

Niske doze ASK dokazano dovode do statistički i klinički znatnog smanjenja rizika od prvog IM-a u muškaraca i žena bez utvrđenog KVB-a. S druge strane, za razliku od sekundarne prevencije, nema čvrstih dokaza da ASK u primarnoj prevenciji dovodi do smanjenja rizika od moždanog udara i ukupne kardiovaskularne smrtnosti.

Smanjenje incidencije IM-a dokazano je u metaanalizi iz 2009. godine na uzorku od 95.000 muškaraca i žena randomiziranih u skupine koje su primale ASK (75 – 500 mg na dan) ili placebo. U toj je metaanalizi, kao i u sljedećoj 2012. godine (s dodatnih 6000 ispitanika) utvrđeno znatno smanjenje rizika od nefatalnog IM-a s 0,23 na 0,18% na godinu. Razlika se može na prvi pogled činiti malenom, ali je statistički značajna ($p < 0,0001$) te smanjenje rizika iznosi 20%. Istodobno je rizik od krvarenja bio 0,10% na godinu naspram 0,07% uz placebo ($p < 0,0001$). Učinak ASK bio je podjednak u osoba obaju spolova (30). Budući da primjena ASK u primarnoj prevenciji IM-a dovodi i do povećanog rizika od krvarenja, odluka o primjeni niske doze ASK u ovoj indikaciji treba biti individualna, pri čemu treba procijeniti potencijalnu korist od prevencije IM-a naspram potencijalne štete u smislu izazivanja klinički znatnog krvarenja. Omjer štete i koristi od primjene ASK u primarnoj prevenciji IM-a ovisi o riziku od IM-a i riziku od klinički znatnog krvarenja. Rizik od klinički znatnog GI krvarenja ovisi o dobi pacijenta i uz redovitu 10-godišnju primjenu ASK iznosi od 1% u osoba mlađih od 60 godina do oko 4% u osoba starijih od 70 godina. Navedeno se odnosi na općeniti rizik kod bolesnika bez anamneze prijašnjeg krvarenja iz GI sustava, boli u gornjem dijelu abdomena, ulkusa itd., što sve znatno povećava rizik (24). Prema smjernicama Britanskog društva za hipertenziju, preporučuje se primjena 75 mg ASK u bolesnika s arterijskim tlakom < 150/90 mmHg koji: imaju više od 50 godina i imaju oštećenje ciljnih organa (npr. hipertrofiju lijevog ventrikula) ili 10-godišnji kardiovaskularni rizik ≥ 15% ili dijabetes tipa 2 (23). Također, prema smjernicama ACCP (engl. *American College of Chest Physicians*) iz 2012. godine, niske doze ASK se preporučuju svim osobama starijim od 50 godina (31).

Primjer 1. Ako pretpostavimo da redovita primjena ASK dovodi do smanjenja rizika od IM-a za 30%, a osoba u dobi od 55 godina ima 10-godišnji rizik od IM-a 15%, slijedi da će

smanjenje apsolutnog rizika od IM-a iznositi 4,5%. Drugim riječima, kod 1000 takvih bolesnika tijekom 10 godina spriječili bismo 45 IM-a. Istodobno će rizik od klinički znatnog krvarenja iz GI trakta (ovisan o dobi) tijekom 10 godina primjene ASK iznositi približno 1%. Od 1000 bolesnika 10-ak bi, dakle, imalo komplikacije terapije u smislu klinički znatnog krvarenja. U toj bi skupini bolesnika korist od primjene ASK znatno nadmašila štetu.

Primjer 2. Ako 75-godišnja osoba ima 10-godišnji rizik od IM-a 10%, slijedi da će smanjenje apsolutnog rizika od IM-a iznositi 3% (uz gore navedenu pretpostavku smanjenja rizika od 30%). Kod 1000 takvih bolesnika spriječili bismo u 10 godina 30 IM-a. Istodobno će rizik od klinički znatnog krvarenja iz GI trakta (ovisan o dobi) tijekom 10 godina primjene ASK iznositi približno 4%. Od 1000 bolesnika 40-ak bi, dakle, imalo komplikacije terapije u smislu klinički znatnog krvarenja. U toj skupini bolesnika potencijalna bi korist od primjene ASK bila manja od potencijalne štete.

Rizik od koronarne bolesti srca u periodu od 10 godina može se izračunati s pomoću on-line dostupnih kalkulatora uzimajući u obzir ove parametre: dob, spol, razina ukupnog i HDL-kolesterola, sistolički arterijski tlak, liječenje antihipertenzivima, pušački status i prisutnost dijabetesa.

Iz ova dva primjera jasno je da je primjena ASK u primarnoj prevenciji strogo individualna te da prije propisivanja trebamo dobro odmjeriti korist i moguću štetu od primjene lijeka.

ZAKLJUČAK

Kardiovaskularne bolesti vodeći su uzrok smrti u Republici Hrvatskoj, a niz dokaza iz bazičnih istraživanja i randomiziranih kliničkih ispitivanja potvrđuje korist od primjene niskih doza ASK u smanjenju morbiditeta i mortaliteta od KVB-a. Budući da ASK dovodi do ireverzibilne inhibicije enzima ciklooksigenaze, puni antiagregacijski učinak prisutan je već kod primjene 75 – 100 mg na dan, tzv. niskih doza ASK. Prednost primjene niskih doza ASK u odnosu prema višim dozama očituje se u nižoj incidenciji krvarenja i nuspojava vezanih za gastrointestinalni sustav, uz zadržavanje jednakog antiagregacijskog učinka. Navedeno se uklapa u općeprihvaćeno načelo racionalne farmakoterapije prema kojemu valja težiti propisivanju najniže učinkovite doze lijeka. Indikacije za primjenu niskih doza ASK uključuju akutni koronarni sindrom s elevacijom ST-spojnice i bez nje, primarnu i sekundarnu prevenciju KVB-a te primjenu ASK u sklopu dvojne antiagregacijske terapije.

LITERATURA

1. HZJZ. Hrvatski zdravstvenostatistički ljetopis za 2014. godinu. Dostupno na: http://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2014/04/ljetopis_20141.pdf. Datum pristupa: 2. 9. 2015.
2. Hennekens CH, Dyken ML, Fuster V. Aspirin as a therapeutic agent in cardiovascular disease: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association. Circulation 1997;96:2751–3.
3. Aspirin. Dostupno na: https://en.wikipedia.org/wiki/Aspirin#History. Datum pristupa: 7. 7. 2015.
4. Izvješće o prometu gotovih lijekova u Republici Hrvatskoj u 2014. godini. Dostupno na: http://www.halmed.hr/?ln=hr&w=publikacije&d=promet_lijekova_2014#Tablica_5. Datum pristupa: 28. 9. 2015.
5. Gaspoz JM, Coxson PG, Goldman PA i sur. Cost effectiveness of aspirin, clopidogrel, or both for secondary prevention of coronary heart disease. N Engl J Med 2002;346:1800–6.
6. Brunton LL, Lazo JS, Paker KL. Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. 11. izdanje, McGraw-Hill Education / Medical; 2005.
7. Abramson SB, Howard R. Aspirin: Mechanism of action, major toxicities, and use in rheumatic diseases. Dostupno na: www.uptodate.com. Datum pristupa: 7. 7. 2015.
8. Medscape. Drugs&Diseases. Aspirin (OTC). http://reference.medscape.com/drug/zorprin-bayer-buffered-aspirin-343279. Datum pristupa: 24. 8. 2015.
9. Pichler WJ. Drug allergy: Classification and clinical features. Dostupno na: http://www.uptodate.com/contents/drug-allergy-classification-and-clinical-features. Datum pristupa: 7. 7. 2015.
10. Hirsh J, Dalen JE, Fuster V, Harker LB, Salzman EW. Aspirin and other platelet-active drugs. The relationship between dose, effectiveness, and side effects. Chest 1992;102:327S–36S.
11. Peters RJ, Mehta SR, Fox KA i sur. Effects of aspirin dose when used alone or in combination with clopidogrel in patients with acute coronary syndromes: observations from the Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events (CURE) study. Circulation 2003;108:1682–7.

12. Topol EJ, Easton JD, Amarenco P i sur. Design of the blockade of the glycoprotein IIb/IIIa receptor to avoid vascular occlusion (BRAVO) trial. Am Heart J 2000;139:927–33.
13. Bochner F, Lloyd JV. Aspirin for myocardial infarction. Clinical pharmacokinetic considerations. Clin Pharmacokinet 1995;28:433–8.
14. Lloyd J, Bochner F. Aspirin: how low is low dose? Australian Prescriber 1996;19:79–81.
15. CURRENT-OASIS 7 trial investigators. Double-dose versus standard-dose clopidogrel and high-dose versus low-dose aspirin in individuals undergoing percutaneous coronary intervention for acute coronary syndromes (CURRENT-OASIS 7): a randomised factorial trial. Lancet 2010;376:1233–43.
16. Sažetak opisa svojstava lijeka Andol PRO 75 i 100 mg. http://www.almp.hr/upl/lijekovi/SPC/UP-I-530-09-11-01-387.pdf. Datum pristupa: 24. 8. 2015.
17. Hamm CW, Bassand JP, Agewell S i sur. 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.
18. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. BMJ 2002;324:71–86.
19. The Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology, Steg PG, James SK i sur. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. Eur Heart J 2012;33;2569–619.
20. Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. Lancet 1988;2:349–60.
21. Perk J, De Backer G, Gohlke H i sur. 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;1635–701.
22. Lip GYH, Felmeden DC. Antiplatelet agents and anticoagulants for hypertension. Cochrane Quality and Productivity topics Database of Systematic Reviews 2004;3;1–5.
23. Nadar S, Lip G. Hypertension. 2. izdanje. Oxford Cardiology Library; 2015.
24. Hennekens CH. Benefits and risks of aspirin in secondary and primary prevention of cardiovascular disease. Dostupno na: http://www.uptodate.com/contents/benefits-and-risks-of-aspirin-in-secondary-and-primary-prevention-of-cardiovascular-disease. Datum pristupa: 7. 7. 2015.
25. Fang J, George MG, Hong Y. Use of Aspirin for Prevention of Recurrent Atherosclerotic Cardiovascular Disease Among Adults – 20 States and the District of Columbia, 2013. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2015;64:733–7.
26. Dempster DW, Rosenstock JL, Schwimmer JA, Panagopoulos G, DeVita MV, Michelis MF. Underutilization of aspirin in hemodialysis patients for primary and secondary prevention of cardiovascular disease. Clin Nephrol 2005;64:371–7.
27. Leon MB, Baim DS, Popma JJ i sur. A clinical trial comparing three antithrombotic-drug regimens after coronary-artery stenting. Stent Anticoagulation Restenosis Study Investigators. N Engl J Med 1998;339:1665–71.
28. Mauri L, Kereiakes DJ, Yeh RW i sur. Twelve or 30 months of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stents. N Engl J Med 2014;371:2155–66.
29. Cutlip D. Antiplatelet therapy after coronary artery stenting. Dostupno na: http://www.uptodate.com/contents/antiplatelet-therapy-after-coronary-artery-stenting. Datum pristupa: 7. 7. 2015.
30. Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration, Baigent C, Blackwell L i sur. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. Lancet 2009;373:1849–60.
31. Antithrombotic therapy in peripheral artery disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis. 9. izd. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest 2012; 141: e669S–e90S.

ADRESA ZA DOPISIVANJE:

Dr. sc. Luka Bielen, dr. med.
Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu,
Šalata 3, 10000 Zagreb
e-mail: luka.bielen@yahoo.com

PRIMLJENO/RECEIVED:

9. 7. 2015. / July 9, 2015

PRIHVAĆENO/ACCEPTED:

24. 8. 2015. / August 24, 2015