

Kwas acetylosalicylowy po ponad 100 latach od odkrycia

Acetylsalicylic acid more than 100 years after its discovery

dr n. med. Anna Citko

Indywidualna Praktyka Lekarska, Białystok

Nr art. GP.202206.02

- **Słowa kluczowe:** kwas acetylosalicylowy, leki przeciwplatekowe, prewencja wtórna chorób sercowo-naczyniowych.
- **Streszczenie:** Kwas acetylosalicylowy należy do najstarszych znanych człowiekowi leków. Jego działanie jest na tyle unikatowe, że należy do niewielu leków, które są ciągle używane, choć upłynął ponad wiek od jego odkrycia. Poza tym ujawnia wciąż swoje nowe działania biologiczne. Należy do licznej grupy niesteroidowych leków przeciwzapalnych. Hamuje nieodwracalnie izoenzymy cyklooksygenazy 1 (COX-1) i cyklooksygenazy 2 (COX-2). Kwas acetylosalicylowy chroni także cząsteczki cholesterolu frakcji LDL przed modyfikacją oksydacyjną prowadzącą do powstania cząsteczek oxLDL biorących udział w tworzeniu blaszki miażdżycowej. Obecnie kwas acetylosalicylowy, obok ustalonej pozycji leku przeciwzapalnego (dawka u dorosłych 1–2 g/dobę) i przeciwbólowego (w dawce od 400 mg/dobę u dorosłych) jest niekwestionowanym „królem” leków przeciwplatekowych (dawka 75–300 mg/dobę), co sprawia, że jest skutecznym lekiem w prewencji wtórnej chorób układu sercowo-naczyniowego, a korzyści z jego stosowania w większości tych przypadków przewyższają związane z nim zagrożenia. Znajduje także zastosowanie w leczeniu choroby Kawasaki, niektórych chorób hematologicznych (nadpłytkowość samoistna, czerwienica prawdziwa), czy też zespołu antyfosfolipidowego. Istnieją nowe wskazania do stosowania kwasu acetylosalicylowego w profilaktyce i leczeniu średnio ciężkiego zapalenia zakrzepowo-zatorowego żył głębokich. Pojawiają się także pojedyncze doniesienia anglojęzyczne, że kwas acetylosalicylowy może odgrywać ważną rolę w profilaktyce chorób neurodegeneracyjnych, w tym choroby Alzheimera. Wykazano również hamowanie przez kwas acetylosalicylowy replikacji wirusa HIV w limfocytach u osób zakażonych wirusem HIV. Przypuszczalnie przyjmowanie kwasu acetylosalicylowego może zmniejszać zapadalność na niektóre typy nowotworów, na przykład raka jelita grubego. Poza tym kwas acetylosalicylowy może zapobiegać wystąpieniu stanu przedrzucawkowego u kobiet w ciąży. Być może będzie wykorzystywany w leczeniu choroby afektywnej dwubiegunowej i schizofrenii. Można go również stosować w leczeniu biegunki popromiennej.
- **Keywords:** acetylsalicylic acid, antiplatelet drugs, secondary prevention of cardiovascular diseases.
- **Abstract:** Acetylsalicylic acid is one of the oldest drugs known to man. Its action is so unique that it is one of the few drugs that is still used, despite the fact that more than a century has passed since its discovery. Besides, it constantly reveals its new biological activities. It belongs to a large group of non-steroidal anti-inflammatory drugs. It irreversibly inhibits the cyclooxygenase 1 (COX-1) and cyclooxygenase 2 (COX-2) isoenzymes. Currently, acetylsalicylic acid, next to the established position of anti-inflammatory drug (adult dose 1–2 g/day) and analgesic drug (adult dose of 400 mg/day), is the undisputed "king" of antiplatelet drugs (75–300 mg/day dose), which makes it an effective drug in the secondary prevention of cardiovascular diseases, and the benefits of its use in most cases outweigh the associated risks. It is also used in the treatment of Kawasaki disease, some hematological diseases (essential thrombocythemia, polycythemia vera) or antiphospholipid syndrome. There are new indications for the use of acetylsalicylic acid in the prophylaxis and treatment of moderately severe deep vein thromboembolism. There are also isolated reports in English that acetylsalicylic acid may play an important role in the prevention of neurodegenerative diseases, including Alzheimer's disease. Aspirin has also been shown to inhibit HIV replication in lymphocytes in HIV-infected individuals. Presumably, taking acetylsalicylic acid may reduce the incidence of certain types of cancer, such as colorectal cancer. In addition, acetylsalicylic acid may prevent pre-eclampsia in pregnant women. Perhaps it will be used in the treatment of bipolar affective disorder and schizophrenia. It can also be used to treat radiation-induced diarrhea.

Wprowadzenie

Salicylany to organiczne związki chemiczne będące estrami lub solami kwasu acetylosalicylowego [1]. Niektórzy badacze przyrównują salicylany (powszechnie występujące w wielu warzywach, owocach oraz częściach zielonych roślin jako związki przeciwbakteryjne i przeciwgrzybicze) do swoistej witaminy utrzymującej organizm w dobrej kondycji fizycznej i psychicznej. Korzystne działanie „witaminy S” może być nie tylko zastąpione, ale spotęgowane przez użycie kwasu acetylosalicylowego, który od ponad 100 lat ujawnia nowe działania biologiczne [2].

Kwas acetylosalicylowy jest jednym z najstarszych znanych człowiekowi leków oraz najczęściej stosowanych w codziennej praktyce [3]. Należy do grupy niesteroidowych leków przeciwzapalnych. Wykazuje działanie przeciwbólowe, przeciwgorączkowe i przeciwzapalne [3,4]. Doniesienia historyczne zawierające informacje o stosowaniu środków z salicylanami i kwasem acetylosalicylowym pochodzą z sumeryjskich tabliczek i egipskich papirusów. Ekstrakty z kory lub liści wierzby, zawierające kwas acetylosalicylowy, wprowadzono w czystej formie, ale po raz pierwszy otrzymał w 1853 r. francuski chemik Charlecs Frederic Gerhardt. Zsyntezowany w 1897 r. przez niemieckiego chemika Feliksa Hoffmanna, kwas acetylosalicylowy sprzedawany pod nazwą Aspirin był pierwszym lekiem uzyskanym w sposób syntetyczny, a nie wyizolowanym z surowców występujących w przyrodzie. Syntezę aspiryny uważa się za początek przemysłu farmaceutycznego [4].

Początkowo kwas acetylosalicylowy używano do leczenia reumatoidalnych stanów zapalnych, a jego właściwości antyagregacyjne zauważono dopiero pod koniec lat 60. ubiegłego wieku [5].

Kwas acetylosalicylowy, jako jedyny spośród niesteroidowych leków przeciwzapalnych, hamuje nieodwracalnie izoenzymy cyklooksygenazy 1 (COX-1) i cyklooksygenazy 2 (COX-2) [3,4,5]. COX-1 działa protekcyjnie na błonę śluzową żołądka i ochronnie na naczyń krwionośną, podczas

gdzie COX-2 ma swój udział w reakcji zapalnej oraz syntezie prostaglandyn, prostacykliny i tromboksanu. Tromboksany i prostacykliny uczestniczą w agregacji płytek krwi, rozkurczu i skurczu naczyń krwionośnych, fibrynolizie oraz odpowiedzi zapalnej [3,4]. Zahamowanie aktywności płytkowej COX-1 warunkuje właściwości kardioprotekcyjne kwasu acetylosalicylowego [4].

Jednak zahamowanie aktywności COX nie tłumaczy wszystkich obserwowanych efektów działania kwasu acetylosalicylowego, w szczególności zdolności tego związku do ograniczenia migracji leukocytów do miejsca zapalenia. Kwas acetylosalicylowy posiada zdolność do uruchamiania syntezy lipoksyn oraz ich form epimerycznych. Działanie to obserwuje się jedynie po zastosowaniu niskich dawek kwasu acetylosalicylowego (poniżej 100 g). Lipoksyny i 15-epimeryczne formy są mediatorami pochodzącymi z kaskady kwasu arachidonowego o działaniu przeciwzapalnym.

Poza tym kwas acetylosalicylowy chroni cząsteczki cholesterolu frakcji LDL przed modyfikacją oksydacyjną prowadzącą do powstania cząsteczek oxLDL, biorących udział w tworzeniu blaszki miażdżycowej. Natomiast bardzo wysokie dawki kwasu acetylosalicylowego (powyżej 1,5 g na dobę) antagonizują działanie witaminy K. Nie jest jasne, czy działanie takie występuje przy stosowaniu dawek terapeutycznych leku [5].

Wchłanianie kwasu acetylosalicylowego zachodzi w żołądku i górnym odcinku jelita cienkiego, ale żucie i rozgryzienie tabletki wpływa na rozpoczęcie wchłaniania już w jamie ustnej, co skutkuje wcześniejszym osiągnięciem we krwi stężeń pozwalających na zahamowanie funkcji płytek krwi. Podczas połknięcia tabletek niepowlekanych największe stężenie kwasu acetylosalicylowego w osoczu stwierdza się po 30–40 minutach od przyjęcia leku, natomiast w przypadku tabletek powlekanych szczytowe stężenia występują po 3–4 godzinach. W ok. 90% kwas acetylosalicylowy wiąże się z białkami surowicy. Wydalany jest częściowo w postaci niezmienionej, a częściowo jako metabolit. Alkaliczacja mo-

czu przyspiesza wydalanie (osiąga ono największe wartości przy $\text{pH} > 7,5$), co ma istotne znaczenie przy przyjęciu toksycznych dawek [3,4].

■ Zastosowanie kwasu acetylosalicylowego

Choroby układu sercowo-naczyniowego

Obecnie kwas acetylosalicylowy, obok ustalonej pozycji leku przeciwzapalnego (dawka u dorosłych 1–2 g/dobę) i przeciwbólowego (w dawce od 400 mg/dobę u dorosłego) jest niekwestionowanym „królem” leków przeciwplatek (dawka 75–300 mg/dobę), zabezpieczającym pacjentów z chorobą sercowo-naczyniową przed powikłaniami zakrzepowo-zatorowymi. Na blaszce miażdżycowej niestabilnej (o cienkiej pokrywie włóknistej) istnieje bowiem niebezpieczeństwo uruchomienia reakcji zakrzepowej poprzez agregację płytek krwi, na co nakłada się następnie kaskada krzepnięcia i ostateczne tworzenie włóknika z fibrynogenu. Zmiany te mogą doprowadzić do całkowitego zamknięcia światła tętnicy wieńcowej, co skutkuje tzw. ostrym zespołem wieńcowym, w tym ostrym zawałem mięśnia sercowego (w mózgu zaś mamy do czynienia z udarem niedokrwiennym) [6]. Miejsce kwasu acetylosalicylowego w leczeniu chorób o podłożu miażdżycowym, w tym choroby niedokrwiennej serca, miażdżycy tętnic kończyn dolnych czy też miażdżycy tętnic mózgowych potwierdzono w wytycznych towarzystw naukowych. Korzyści z jego stosowania w większości tych przypadków przewyższają związane z nim zagrożenia [7].

Zgodnie z wytycznymi ESC 2021 dotyczącymi prewencji chorób układu sercowo-naczyniowego w praktyce klinicznej kwas acetylosalicylowy w dawce 75–100 mg dziennie jest zalecany w prewencji wtórnej choroby sercowo-naczyniowej (klasa zaleceń I, poziom wiarygodności danych A) [8].

Według wytycznych ESC 2020 dotyczących postępowania u pacjentów z ostrymi zespołami wieńcowymi bez uniesienia odcinka ST, leczenie przeciwzakrzepowe jest obligatoryjne u pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym bez unie-

sienia odcinka ST zarówno poddanych leczeniu inwazyjnemu, jak i nieobjętych tym leczeniem. Decyzje dotyczące wyboru leków, ich łączenia, momentu podania, a także czasu trwania terapii zależą od wielu czynników, takich jak: charakterystyka pacjenta (wiek, płeć, rasa, wywiad zdarzeń niedokrwiennych/krwotocznych), obraz kliniczny (ostry zespół wieńcowy, przewlekły zespół wieńcowy), choroby współistniejące (przewlekła choroba nerek, choroba tętnic obwodowych, cukrzyca, niewydolność serca), inne leki (wskazania do doustnego leczenia przeciwkrzepliowego, różne interakcje lekowe), aspekty proceduralne (przeskórna interwencja wieńcowa vs. pomostowanie aortalno-wieńcowe, dostęp udowy vs. promieniowy, postępowanie inwazyjne vs. zachowawcze). Zaleca się podawanie kwasu acetylosalicylowego w początkowej dawce doustnej nasycającej 150–300 mg i w dawce podtrzymującej 75–100 mg 1 x dziennie w ramach leczenia długoterminowego (klasa zaleceń I, poziom wiarygodności danych A) [9].

Natomiast według wytycznych ESC dotyczących postępowania w ostrym zawałe serca z uniesieniem odcinka ST, opublikowanych w 2017 r., u wszystkich pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym z uniesieniem odcinka ST zaleca się bezterminowe stosowanie kwasu acetylosalicylowego. W długoterminowej prewencji wskazane są małe dawki kwasu acetylosalicylowego (75–100 mg/dobę), ponieważ ich stosowanie wiąże się z podobnym działaniem przeciwniedokrwiennym, natomiast rzadszym występowaniem zdarzeń niepożądanych w porównaniu ze stosowaniem większych dawek (klasa zaleceń I, poziom wiarygodności danych A). Podwójne leczenie przeciwplatekowe obejmujące kwas acetylosalicylowy oraz tikagrelol lub prasugrel (bądź kłopidogrel, jeśli tikagrelol bądź prasugrel są niedostępne lub przeciwwskazane) jest zalecane przez 12 miesięcy po przeszłokórnej interwencji wieńcowej, chyba że istnieją przeciwwskazania takie jak nadmierne ryzyko krwawienia (klasa zaleceń I, poziom wiarygodności danych A) [10].

Zgodnie z wytycznymi ESC/ EACTS 2021 dotyczącymi leczenia wad zastawkowych serca, dołączenie kwasu acetylosalicylowego w małej dawce (75–100 mg/dobę) do doustnego antykoagulantu można rozważyć u wybranych pacjentów z mechaniczną protezą zastawkową w przypadku współistniejącej miażdżycowej choroby naczyń i małego ryzyka krwawienia (klasa zaleceń II A, poziom wiarygodności danych B). U pacjentów po chirurgicznej wymianie zastawki należy rozważyć dołączenie kwasu acetylosalicylowego w małej dawce (75–100 mg/dobę) do doustnego antykoagulantu po wystąpieniu incydentu zakrzepowo-zatorowego mimo prawidłowego INR (klasa zaleceń II A, poziom wiarygodności danych C). Także po wszczepieniu bioprotezy zastawki aortalnej należy rozważyć stosowanie kwasu acetylosalicylowego lub doustnego antykoagulantu przez 3 miesiące (klasa zaleceń II A, poziom wiarygodności danych B) [11].

Zapobieganie wczesnemu nawrotowi udaru niedokrwinnego mózgu u osób, które przeżyły przemijający napad niedokrwiny mózgu lub udar niedokrwiny mózgu, jest podstawą postępowania leczniczego. Ryzyko nawrotu jest największe w pierwszych dniach i tygodniach po wystąpieniu udaru lub przemijającego napadu niedokrwinnego mózgu. Podstawowym lekiem zalecanym w ostrej fazie udaru niedokrwinnego mózgu bez względu na etiologię i cechy kliniczne pozostaje kwas acetylosalicylowy. Zgodnie z wytycznymi postępowania w udarze mózgu Sekcji Chorób Naczyniowych Polskiego Towarzystwa Neurologicznego opublikowanymi w 2019 r., u pacjentów z niekardiogennym udarem niedokrwinnym z niewielkim zespołem neurologicznym (0-3 pkt w National Institutes of Health Stroke Scale) lub przemijającym napadem niedokrwienia mózgu o dużym ryzyku wystąpienia udaru (4 pkt i powyżej w skali ABCD, która uwzględni: wiek pacjenta 60 i powyżej lat, ciśnienie skurczowe 140 i powyżej mm Hg oraz ciśnienie rozkurczowe 90 i powyżej mm Hg, cechy kliniczne przemijającego napadu

niedokrwinnego mózgu, czas trwania objawów, występowanie cukrzycy) można rozważyć zastosowanie podwójnej terapii przeciwplatekowej według schematu: przez pierwsze 21 dni klopidogrel oraz kwas acetylosalicylowy 75–150 mg/dobę, a następnie przez kolejnych 69 dni monoterapia klopidogrelem lub kwasem acetylosalicylowym 75–150 mg/dobę (jakość danych naukowych: średnia; siła zalecenia: słabe) [12].

Badania dotyczące chorych z bezobjawowymi zwężeniami tętnic szyjnych sugerują, że przyjmowanie kwasu acetylosalicylowego może wpływać korzystnie i zmniejszać liczbę incydentów mózgowych w tej grupie pacjentów. Obowiązujące zalecenia dotyczące tej grupy pacjentów sugerują podawanie kwasu acetylosalicylowego raz dziennie w dawce 75–100 mg/dobę [7].

Chromanie przestankowe, czyli ból kończyn po przejściu określonego dystansu, jest najczęstszą dolegliwością u chorych z przewlekłym niedokrwieniem kończyn. Schorzenie to w 97% przypadków jest spowodowane miażdżycą [13]. U chorych z objawowym przewlekłym niedokrwieniem kończyn dolnych (w tym z chromaniem przestankowym) rekomenduje się przyjmowanie kwasu acetylosalicylowego w dawce 75–100 mg/dobę.

W zabiegach wewnątrznaczyniowych obejmujących tętnice kończyn dolnych (plastyka balonowa +/- stent) zaleca się stosowanie kwasu acetylosalicylowego w dawce 75–100 mg/dobę [7].

Według wytycznych ESC 2020 dotyczących diagnostyki i leczenia migotania przedsionków, opracowanych we współpracy z European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), pojedyncza izolowana terapia przeciwplatekowa (monoterapia lub kwas acetylosalicylowy z klopidogrelem) nie jest zalecana w zapobieganiu udarom mózgu u chorych z migotaniem przedsionków (klasa zaleceń III, poziom wiarygodności danych A). Natomiast w celu zapobiegania udarom mózgu u pacjentów z migotaniem przedsionków i przeciwwskazaniami do długotrwałego leczenia przeciwkrzepliwego bądź

Acard[®]

Acidum acetylsalicylicum

TEN SAM
OD LAT.



TERAZ
W NOWYM
OPAKOWANIU.



Informacja o produkcie
dostępna po zeskanowaniu kodu
lub u Przedstawiciela Polpharmy.



ACR019/12-2022

 polpharma

poddawanych operacjom kardiochirurgicznym zaleca się wykonanie zabiegu zamknięcia uszka lewego przedsionka. Po tym zabiegu zaleca się stosowanie kwasu acetylosalicylowego w dawce 75–325 mg/dobę bezterminowo [14].

Stosowanie kwasu acetylosalicylowego w prewencji pierwotnej choroby sercowo-naczyniowej można rozważyć tylko w określonych przypadkach. Konieczne jest najpierw posłużenie się zaktualizowanym algorytmem SCORE, czyli SCORE-2. Pozwala on na oszacowanie 10-letniego ryzyka zakończonych i niezakończonych zgonem epizodów sercowo-naczyniowych (zawał serca, udar mózgu) u pozornie zdrowych osób w wieku 40–69 lat z czynnikami ryzyka, które nie są leczone lub są stabilne na przestrzeni kilku lat. Aby ocenić 10-letnie ryzyko wystąpienia epizodów sercowo-naczyniowych łącznie, należy zidentyfikować odpowiednią grupę krajów oraz korzystać z odpowiedniej tabeli dla płci, statusu palenia tytoniu oraz (najbliższego) wieku. W obrębie tabeli należy znaleźć komórkę najbliższą skurczowemu ciśnieniu tętniczemu krwi oraz nie-HDL-C dla danej osoby. Oszacowane ryzyko należy następnie zaokrąglić w górę wraz ze zbliżaniem się danej osoby do wyższej kategorii wiekowej. Algorytm SCORE2-OP pozwala na oszacowanie 5-letniej i 10-letniej częstości występowania zakończonych i niezakończonych zgonem epizodów sercowo-naczyniowych (zawał serca, udar mózgu), skorygowanych o konkurujące ryzyko u pozornie zdrowych osób w wieku 70 i powyżej lat.

Zgodnie z wytycznymi ESC 2021 dotyczącymi prewencji chorób układu sercowo-naczyniowego w praktyce klinicznej, leczenie przeciwplatek w prewencji pierwotnej choroby sercowo-naczyniowej nie jest zalecane u osób z niskim i umiarkowanym ryzykiem sercowo-naczyniowym (< 50 lat- < 2,5%; 50–69 lat- < 5%; 70 lat i powyżej- < 7,5%) z powodu zwiększonego ryzyka poważnego krwawienia (klasa zaleceń III, poziom wiarygodności danych A). Natomiast u pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym (< 50 lat- 7,5 i powyżej 7,5%, 50-69 lat- 10

i powyżej 10%, 70 lat i powyżej – 15 i powyżej 15%) można rozważyć stosowanie kwasu acetylosalicylowego w niskiej dawce w ramach prewencji pierwotnej choroby niedokrwiennej serca w razie braku jasnych przeciwwskazań (klasa zaleceń II B, poziom wiarygodności danych A) [8].

Choroba Kawasaki

To zapalenie naczyń, które obejmuje głównie naczynia wieńcowe. Zazwyczaj pojawia się u dzieci poniżej 5. r.ż. Powikłaniem sercowo-naczyniowym jest zapalenie tętnic wieńcowych prowadzące do zawału mięśnia sercowego.

Leczenie polega m.in. na podawaniu kwasu acetylosalicylowego w dawce 5 mg/kg m.c./dobę przez 14 dni [15].

Choroby hematologiczne

Stosowanie kwasu acetylosalicylowego rekomenduje się także w leczeniu wybranych chorób hematologicznych [16,17,18].

Nadpłytkowość samoistna to nowotwór mieloproliferacyjny układu krwiotwórczego o niewielkiej zachorowalności wynoszącej 1,5/100 000 osób/rok [18]. Nadpłytkowości mogą towarzyszyć objawy zakrzepicy żyłnej lub tętniczej, często zlokalizowanej w obrębie żyły wrotnej. Nadmierna liczba płytek krwi może prowadzić do zaburzeń mikrokrążenia – mogą wystąpić szumy uszne, zawroty głowy, erytromelalgia (bolesne zasinienie dystalnych części kończyn, wynikające z zaburzeń przepływu krwi) [16]. Każdy pacjent (z wyjątkiem tych otrzymujących angrelid) powinien stosować kwas acetylosalicylowy w dawce 75–100 mg/dobę jako prewencję zakrzepicy (gdzie wartość płytek > 1500 G/l kwas acetylosalicylowy jest przeciwwskazany) [16,18].

Czerwieńca prawdziwa to nowotwór mieloproliferacyjny układu krwiotwórczego. Zachorowalność jest niewielka i wynosi 2,5 przypadków/100 000/rok. Mediana wieku w chwili rozpoznania to 60–65 lat [17]. Cechą charakterystyczną tego schorzenia jest wzrost liczby erytrocytów – czasami jest ich tak dużo, że

doprowadzają do zmniejszenia przepływu krwi przez kapilary. Prowadzi to do zaburzeń równowagi, szumu w uszach, zaburzeń świadomości. Pacjenci często mają rumianą twarz, co jest wynikiem przepełnienia naczyń krwionośnych. Ponadto często występuje erytromelalgia, a charakterystyczny objaw stanowi świąd skóry po gorącej kąpiel (wskutek degranulacji bazofiliów). Zwiększona jest częstość występowania powikłań zakrzepowych, w tym zakrzepicy żył, zakrzepicy tętnic, a także zakrzepicy układu wrotnego i żył wątrobowych (zespół Budda-Chiariego) [16]. Wszyscy chorzy powinni być leczeni małymi dawkami kwasu acetylosalicylowego (75–100 mg/dobę) [16,17].

Zespół antyfosfolipidowy

Kwas acetylosalicylowy wykorzystuje się także w leczeniu zespołu antyfosfolipidowego [19,20]. Jest to jednostka kliniczno-patologiczna, w której stwierdzono różne stany kliniczne pojedyncze lub w kombinacji z występowaniem dodatniego wyniku przeciwciała antyfosfolipidowego [19]. Nie ma wystarczających danych epidemiologicznych dotyczących częstości występowania tej choroby [20]. Schorzenie to może stanowić następstwo tocznia rumieniowatego układowego, reumatoidalnego zapalenia stawów, twardziny układowej, choroby Behceta, zespołu Sjogrena czy też zapalenia tętnicy skroniowej. Do objawów klinicznych tej choroby należą: nawracające poronienia w pierwszym tryestrze ciąży (3 i więcej poronień), żylna choroba zakrzepowo-zatorowa oraz siność siatkowata [19].

W leczeniu zespołu antyfosfolipidowego stosuje się kwas acetylosalicylowy w dawce 75–100 mg/dobę [20].

Możliwości zastosowania w innych schorzeniach

W najnowszych badaniach także wykazano, że kwas acetylosalicylowy hamuje powstawanie zakrzepu włóknikowego i zmniejsza jego gęstość. Mechanizm wspomnianego molekularnego dzia-

łania ma polegać na acetylacji przez kwas acetylosalicylowy kilku białek: czynnika tkankowego (zmniejszając jego aktywację), fosfolipidów powierzchni płytek (zmniejszając liczbę miejsc wiążących dla kompleksów protrombinazy i tenazy) oraz fibrynogenu (powodując zaburzenia w tworzeniu się fibryny i zmniejszanie gęstości czopu). Stąd istnieją nowe wskazania do stosowania kwasu acetylosalicylowego w profilaktyce i leczeniu średnio ciężkiego zapalenia zakrzepowo-zatorowego żył głębokich [21,22].

Pojawiają się pojedyncze doniesienia angielskie, że kwas acetylosalicylowy może odgrywać ważną rolę w profilaktyce chorób neurodegeneracyjnych, w tym choroby Alzheimer. Zapobiega on agregacji białka amyloidu w mózgu zwierząt w modelu choroby Alzheimer [23,24]. Hamuje także silnie produkcję cytokin prozapalnych takich jak IL-1 beta oraz TNF-alfa, jednocześnie zwiększając stężenie prozapalnej cytokiny IL-10 w komórkach zapalnych mikrogleju [24].

Wykazano też hamowanie przez kwas acetylosalicylowy replikacji wirusa HIV w limfocytach u osób zakażonych wirusem HIV [25].

Przypuszczalnie przyjmowanie kwasu acetylosalicylowego może zmniejszać zapadalność na niektóre typy nowotworów. Najwięcej angielskich doniesień dotyczy wykorzystania kwasu acetylosalicylowego w prewencji pierwotnej raka jelita grubego [26,27,28]. Stosowanie tego leku może przypuszczalnie zmniejszać ryzyko zachorowania na raka gruczołu krokowego, raka wątrobowokomórkowego, raka dróg żółciowych, mózgu, piersi i skóry. Mechanizm działania opiera się w tym przypadku najprawdopodobniej na hamowaniu nieodwracalnym enzymów COX-1 i COX-2 [29,30,31,32,33,34].

Doniesienia angielskie sugerują możliwość wykorzystania kwasu acetylosalicylowego w leczeniu niektórych typów nowotworów, np. raka przetyku i jelita grubego, raka dróg żółciowych, raka płuca, raka gruczołu krokowego, raka pęcherza moczowego [31,35,36,37]. Kwas acetylosalicylowy może przypuszczalnie hamo-

wać progresję raka żołądka, a także wydłużyć czas przeżycia u pacjentów z rakiem jamy ustnej i gardła [38,39].

Poza tym kwas acetylosalicylowy może zapobiegać wystąpieniu stanu przedrzucawkowego u kobiet w ciąży [26,40,41]. Ostatnie badania wskazują, że dodanie kwasu acetylosalicylowego do tradycyjnego leczenia psychiatrycznego zwiększa skuteczność terapeutyczną w chorobie afektywnej dwubiegunowej i schizofrenii [42]. Można go również stosować w leczeniu biegunki popromiennej [43].

■ Działania niepożądane kwasu acetylosalicylowego

Przy stosowaniu kwasu acetylosalicylowego należy liczyć się z możliwością wystąpienia działań niepożądanych [3,4,44,45]. Trzeba jednak podkreślić, że działania niepożądane w przypadku stosowania dawek antyagregacyjnych występują rzadko [3,4].

Powikłania wynikające ze stosowania kwasu acetylosalicylowego najczęściej dotyczą **przewodu pokarmowego** i wynikają z zahamowania syntezy prostaglandyn przez błonę śluzową żołądka. Częstość występowania niegroźnych dolegliwości w postaci pieczenia w dołku, odbijania, dyspepsji sięga 30%. U 0,8–2% osób rozwija się wrzód trawienny. Szczególnie zagrożone są osoby z wywiadem choroby wrzodowej. Występowanie dolegliwości żołądkowych jest częstsze w przypadku dużych dawek kwasu acetylosalicylowego, lecz nawet u osób leczonych małymi dawkami kwasu acetylosalicylowego częstość ich występowania jest zwiększona [45].

Kwas acetylosalicylowy uszkadza błonę śluzową żołądka w kilku mechanizmach. W kwaśnym środowisku żołądka jako słaby kwas pozostaje w formie zjonizowanej, co ułatwia jego przenikanie do wnętrza komórek żołądka, przechodzenie w formę zdysocjowaną i gromadzenie się we wnętrzu komórki, to z kolei obniżenie pH, zwiększenie ciśnienia osmotycznego, a w konsekwencji uszkodzenie komórki. Ponadto bloko-

wanie syntezy prostaglandyn, które zmniejszają wytwarzanie kwasu żołądkowego i zwiększają sekrecję śluzu, powoduje uszkodzenie błony śluzowej żołądka, powstanie nadżerek i wrzodów żołądka, a także dwukrotnie zwiększa ryzyko krwawień [3,4].

Częstym powikłaniem długo trwającego leczenia są **drobne krwawienia**, które występują u 10% leczonych pacjentów rocznie. Najgroźniejsze krwawienia – do ośrodkowego układu nerwowego i krwawienia z przewodu pokarmowego – są znacznie rzadsze. Ryzyko krwawienia z przewodu pokarmowego zwiększa się dwukrotnie już przy dawce 75 mg kwasu acetylosalicylowego dziennie i odpowiednio przy stosowaniu większych dawek. Hospitalizacje z powodu krwawienia z przewodu pokarmowego związanego ze stosowaniem małej dawki kwasu acetylosalicylowego występują z częstością 0,2% rocznie. Częstość krwawień do ośrodkowego układu nerwowego wynikających z leczenia jest mała i wynosi 0,06–0,12% rocznie. Ryzyko to jest niezależne od wieku, jak również dawki kwasu acetylosalicylowego, płci ani od nadciśnienia tętniczego [45].

W zapobieganiu wrzodom związanym ze stosowaniem kwasu acetylosalicylowego lekami z wyboru są inhibitory pompy protonowej. Blokery H₂ są nieskuteczne. Mizoprostol, analog prostaglandyn, również zmniejsza ryzyko krwawienia z górnego odcinka przewodu pokarmowego u osób leczonych kwasem acetylosalicylowym, ale nie ma przewagi nad inhibitorami pompy protonowej.

Podobnie jak inne niesteroidowe leki przeciwzapalne, kwas acetylosalicylowy może wywoływać **uszkodzenie nerek**, zmniejszając produkcję prostaglandyn o działaniu naczyniorozszerzającym. Powikłanie to występuje głównie przy odwodnieniu, niewydolności nerek, czyli w stanach, w których prostaglandyny utrzymują filtrację kłębuszkową. Bardzo rzadko kwas acetylosalicylowy może wywołać ostre śródmiąższowe zapalenie nerek, często przebiegające z zespołem nerczycowym.

U osób z nadwrażliwością typu idiosynkrazji kwas acetylosalicylowy może wywoływać **po-krzywkę**, częściej u kobiet oraz osób z cechami atopii [44].

Choroba układu oddechowego zaostrzona przez aspirynę (*aspirin-exacerbated respiratory disease* – AERD, inne określenie *aspirin-exacerbated respiratory disease* – NERD), znana jako **astma aspirynowa** lub astma z nietolerancją aspiryny (AA), wywołana może być zażyciem kwasu acetylosalicylowego. Typowe jest wystąpienie duszności w ciągu 0,5–3 godzin od podania [1]. Stanowi 7–15% wszystkich przypadków astmy u dorosłych, rzadko występuje u dzieci [46]. Do klasycznych objawów astmy aspirynowej zalicza się:

- przewlekły nieżyt nosa z zapaleniem zatok obocznych nosa, objawiający się uporczywym wodnistym wyciekaniem, często poprzedzający o kilka lat atak duszności po kwasie acetylosalicylowym;
- polipy nosa, często nawracające po ich usunięciu (występują u ok. 60% chorych) [1].

Ponadto u chorych często stwierdza się zaczerwienienie twarzy, objawy zapalenia spojówek oczu, objawy ze strony przewodu pokarmowego takie jak ból brzucha, nudności i biegunka. U części chorych obserwuje się także ból w klatce piersiowej, świąd i zaczerwienienie skóry, a także zmiany w postaci pokrzywki [1]. Pojedyncza dawka kwasu acetylosalicylowego może wywołać gwałtowny i silny skurcz oskrzeli, utratę przytomności i zatrzymanie oddychania [46]. Najczęstsza postać kliniczna astmy aspirynowej, czyli współwystępowanie nadwrażliwości na aspirynę, polipów nosa i astmy aspirynowej nazywana jest **triadą aspirynową** [1].

Po przyjęciu kwasu acetylosalicylowego może wystąpić **wstrząs** w mechanizmie rzekomo anafilaktycznym (nieimmunologicznym), cechujący się hipotensją i często uogólnionym świądem, a także obrzękiem krtani [45].

Salicylizm występuje po przewlekłym przyjmowaniu bardzo dużych dawek kwasu acetylosa-

licylowego. Charakteryzuje się szumem w uszach, zawrotami głowy, zaburzeniami słuchu, czasem nudnościami i wymiotami.

U dzieci stosowanie kwasu acetylosalicylowego może być związane z wywołaniem rzadkiego, ale groźnego **zespołu Reye'a**, który może spowodować w czasie infekcji wirusowej nagłe wystąpienie wymiotów oraz objawów ciężkiej encefalopatii, a także być przyczyną pojawienia się stłuszczenia wątroby. Choroba przebiega z 20–40% śmiertelnością [43,47]. W badaniach Hoffman i wsp. kwas acetylosalicylowy podawany w małej dawce (81 mg/dobę) kobietom od 6. tygodnia ciąży zmniejszyła ryzyko śmiertelności okołoporodowej, utraty płodu czy też porodu przedwczesnego. Nie był przyczyną wad wrodzonych płodu [40].

Reasumując, do głównych działań niepożądanych kwasu acetylosalicylowego zalicza się: uszkodzenie błony śluzowej żołądka z możliwością rozwoju krwotocznego zapalenia lub rozwój wrzodów trawiennych, których następstwem może być krwawienie lub nawet perforacja (najczęściej); małopłytkowość; hipoprotrombinemię; uszkodzenie nerek; zaburzenia czynności wątroby; odczyny alergiczne skórne; alergiczne odczyny uogólnione, w tym astmę aspirynową; zaburzenia słuchu; zaburzenia ostrości wzroku; zawroty głowy; szum w uszach [3,4,47].

Nietolerancja salicylanów definiowana jest jako nieswoista, pseudoalergiczna reakcja będąca wynikiem nadwrażliwości na kwas salicylowy lub jego pochodne, bądź inne pokrewne z nim kwasy organiczne lub nieorganiczne o podobnej budowie chemicznej (m.in. kwas acetylosalicylowy). Dane epidemiologiczne dotyczące nadwrażliwości na salicylany są niejednoznaczne. Szacuje się, że ok. 2,5% populacji na świecie może zmagać się z nietolerancją salicylanów [1].

■ Przeciwwskazania do stosowania kwasu acetylosalicylowego

Do głównych przeciwwskazań do stosowania kwasu acetylosalicylowego należą:

- nadwrażliwość na kwas acetylosalicylowy, salicylany i inne niesteroidowe leki przeciwzapalne;
- choroba wrzodowa żołądka i dwunastnicy;
- stany zapalne przewodu pokarmowego;
- zaburzenia równowagi kwasowo-zasadowej (cukrzyca, mocznica, tężyzka);
- stany, w których zmniejszenie krzepliwości krwi może być przyczyną przedłużającego się krwawienia (stany pooperacyjne, skazy krwotoczne, krwawienia maciczne, miesiączka, krwawienia z przewodu pokarmowego);
- polipy w nosie (podejrzanie astmy aspirynowej);
- niewydolność nerek;
- niewydolność wątroby [3,4,43,47].

Przeciwwskazane jest stosowanie kwasu acetylosalicylowego u dzieci poniżej 12. r.ż. [43,47]. Pojawiają się opinie, że ze względu na dostępność wielu bezpieczniejszych leków należy nie podawać kwasu acetylosalicylowego dzieciom do ukończenia 16. r.ż. [48]. Poza tym kwas acetylosalicylowy nie powinien być stosowany do przerywania napadów dny moczanowej, ponieważ zmniejsza wydalanie kwasu moczowego [43,47]. Należy go ostrożnie stosować u osób z astmą i innymi chorobami alergicznymi, skłonnością do krwawień (hemofilia, niedobór witaminy K) oraz z niedoborem dehydrogenazy glukozy-6-fosforanowej (ryzyko hemolizy) [47].

Zwyczajową metodą leczenia bólu gardła jest płukanie gardła roztworem kwasu acetylosalicylowego. Nie przeprowadzono jednak badań sprawdzających skuteczność takiego postępowania, zatem zanim to nie nastąpi, nie należy zalecać tych metod [49].

■ Interakcje kwasu acetylosalicylowego

Jednoczesne stosowanie kwasu acetylosalicylowego i innych leków z **grupy niesteroidowych leków przeciwzapalnych** może być przyczyną oporności na kwas acetylosalicylowy, zwiększając ryzyko incydentów sercowo-naczyniowych [44]. W przypadku pacjentów przyjmujących kwas acetylosalicylowy w dawkach przeciwplatekowych warto pamiętać, że ketoprofen, deksketopro-

fen, nimesulid, meloksykam oraz etorykoksyb nie indukują niekorzystnych interakcji z kwasem acetylosalicylowym. Natomiast podczas jednoczesnego stosowania ibuprofenu, diklofenaku, celekoksybu oraz naproksenu należy liczyć się z modyfikacją działania przeciwplatekowego kwasu acetylosalicylowego oraz ze wzrostem ryzyka wystąpienia krwawień. Celekoksyb i naproksen mogą w istotny sposób modyfikować acetylację seryny przez kwas acetylosalicylowy, co może zaburzać jego działanie przeciwplatekowe [50,51].

Jeśli istnieje konieczność stosowania innych niesteroidowych leków przeciwzapalnych, kwas acetylosalicylowy należy przyjmować co najmniej 30 minut (najlepiej 2 godziny) przed innymi preparatami z tej grupy [47].

Kwas acetylosalicylowy może powodować potencjalnie niebezpieczne nasilenie działania **warfaryny** wskutek wypierania jej z połączeń z białkami. Podawany łącznie z warfaryną może zwiększać ryzyko krwawienia [43].

Przeciwwskazane jest łączenie **metotreksatu** w dawce powyżej 15 mg/tydzień z kwasem acetylosalicylowym, gdyż nasila to działanie mielotoksyczne metotreksatu.

Przy stosowaniu kwasu acetylosalicylowego w dawkach 3 g/dobę łącznie z **inhibitorami konwertazy angiotensyny** następuje osłabienie ich działania hipotensyjnego.

Natomiast w przypadku podawania **leków moczopędnych** łącznie z kwasem acetylosalicylowym dochodzi do zatrzymania sodu i wody w organizmie, osłabienia ich działania moczopędnego, a także nasilenia działania ototoksycznego furosemidu.

Podczas podawania łącznego **insuliny** czy też **pochodnych sulfonilomocznika** z kwasem acetylosalicylowym następuje nasilenie ich działania hipoglikemizującego, co sprawia, że konieczna jest redukcja dawek tych leków.

Z kolei kwas acetylosalicylowy podawany łącznie z **kwasem walproinowym** bądź **digoksyną** powoduje wzrost ryzyka toksyczności tych leków [52].

Oporność na kwas acetylosalicylowy

Część chorych wykazuje oporność na działanie przeciwplatekcyjne kwasu acetylosalicylowego („aspirynooporność”). Zjawisko to oznacza występowanie epizodów sercowo-naczyniowych u osób stosujących odpowiednie dawki kwasu acetylosalicylowego jako leku przeciwplatekcyjnego. W zależności od badanej populacji częstość występowania tego zjawiska waha się od 5% do 40% pacjentów [6]. Częściej występuje u osób z dyslipidemią, hiperglikemią, stanami zapalnymi, czy też u osób palących tytoń [5,53].

Podsumowanie

Kwas acetylosalicylowy jest jednym z najstarszych znanych człowiekowi leków oraz najczęściej stosowanych leków w codziennej praktyce. Należy do grupy niesteroidowych leków przeciwzapalnych. Wykazuje działanie przeciwbólowe, przeciwgorączkowe i przeciwzapalne [3,4]. Od ponad 100 lat ujawnia swoje nowe działania biologiczne [2]. Kwas acetylosalicylowy, jako jedyny spośród niesteroidowych leków przeciwzapalnych, hamuje nieodwracalnie izoenzymy cyklooksygenazy 1 (COX-1) i cyklooksygenazy 2 (COX-2) [3,4,5].

Obecnie kwas acetylosalicylowy, obok ustalonej pozycji leku przeciwzapalnego (dawka u dorosłych 1–2 g/dobę) i przeciwbólowego (w dawce od 400 mg/dobę u dorosłego) jest niekwestionowanym „królem” leków przeciwplatekcyjnych (dawka 75–300 mg/dobę), zabezpieczającym pacjentów z chorobą sercowo-naczyniową przed powikłaniami zakrzepowo-zatorowymi. Poza tym znajduje zastosowanie w leczeniu choroby Kawasaki, niektórych chorób hematologicznych (nadplatekliwość samoistna, czerwienica prawdziwa), czy też zespołu antyfosfolipidowego [2,6,16].

W najnowszych badaniach także wykazano, że kwas acetylosalicylowy hamuje powstawanie zakrzepu włóknikowego i zmniejsza jego gęstość. Stąd istnieją nowe wskazania do stosowania kwasu acetylosalicylowego w profilaktyce

i leczeniu średnio ciężkiego zapalenia zakrzepowo-zatorowego żył głębokich [21,22].

Pojawiają się pojedyncze doniesienia anglojęzyczne, że kwas acetylosalicylowy może odgrywać ważną rolę w profilaktyce chorób neurodegeneracyjnych, w tym choroby Alzheimera [23,24]. Wykazano także hamowanie przez kwas acetylosalicylowy replikacji wirusa HIV w limfocytach u osób zakażonych wirusem HIV [25].

Przypuszczalnie przyjmowanie kwasu acetylosalicylowego może zmniejszać zapadalność na niektóre typy nowotworów. Ponadto kwas acetylosalicylowy może zapobiegać wystąpieniu stanu przedrzucawkowego u kobiet w ciąży [26,40,41]. Być może znajdzie swoje zastosowanie w leczeniu niektórych chorób psychiatrycznych [42]. Można go również stosować w leczeniu biegunki popromiennej [43].

Nadesłano: 28-12-2022

Adres do korespondencji: redakcja@gabinetprywatny.pl

Piśmiennictwo:

1. Bartuzi M, Ukleja-Sokołowska NE. Salicylate intolerance and modern diet. *Alergologia Polska – Polish Journal of Allergology*. 2022;9(1):41-48. doi:10.5114/pja.2022.114395.
2. Olszanecki N. Niesteroidowe leki przeciwzapalne. W: Korbut R (red): *Farmakologia*. PZWL Warszawa 2018 wyd. 2; ss. 156-166.
3. Lasota B. Kwas acetylosalicylowy w prewencji wtórnej po zawale mięśnia sercowego. *Świat Medycyny i Farmacji* 2018(4):64-71.
4. Panasiuk L. Wskazania do stosowania kwasu acetylosalicylowego w dawce 75 mg w praktyce lekarza rodzinnego. *Świat Medycyny i Farmacji* 2017(10):54-59.
5. Smolik S, Węglarz L. Aspiryna – 115 lat po odkryciu. *Ann.Acad. Med. Siles* 2013;67.
6. Jawień J. Leki wpływające na układ krwiotwórczy i układ krzepnięcia W: Korbut R (red): *Farmakologia*. PZWL Warszawa 2018 wyd. 2; ss. 156-166.
7. Szymański FM, Filipiak KJ, Krasiński Z, Reguła J, Małecki M, Sławek J. Jaką dawkę kwasu acetylosalicylowego stosować w codziennej praktyce klinicznej? Wielodyscyplinarne stanowisko ekspertów. *Choroby Serca i Naczyń* 2016;13(3):147-158.
8. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Bäck M, et al. Wytyczne ESC 2021 dotyczące prewencji chorób układu sercowo-naczyniowego w praktyce klinicznej opracowane przez Grupę Roboczą do spraw prewencji chorób sercowo-naczyniowych w praktyce klinicznej z przedstawicielami Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC, European Society of Cardiology) oraz 12 towarzystw medycznych. *Zeszyty Edukacyjne Kardiologia Polska* 2021;5:1-122.
9. Collet JP, Thiele H, Barbo E, Barthélémy O, Bauersachs J, Bhatt DL, et al. Wytyczne ESC 2020 dotyczące postępowania u pacjentów z ostrymi zespołami wieńcowymi bez uniesienia odcinka ST. Grupa robocza Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC) do spraw postępowania u osób z ostrymi zespołami wieńcowymi bez uniesienia odcinka ST. *Kardiologia Polska* 2020;6:1-94.
10. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, et al. Wytyczne ESC dotyczące postępowania w ostrym zawałe serca z uniesieniem odcinka ST w 2017 roku. Grupa Robocza Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC) do spraw postępowania w ostrym zawałe serca z uniesieniem odcinka ST. *Kardiologia Polska* 2018;76(2):229-313. doi: 10.5603/KP.2018.0041.
11. Vahanian A, Beyersdorf F, Praz F, Milojevic M, Baldus S, Bauersachs J, et al. Wytyczne ESC/EACTS 2021 dotyczące leczenia wad zastawkowych serca. Grupa Robocza Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC, European Society of Cardiology) i Europejskiego Stowarzy-

- szenia Chirurgii Serca i Klatki Piersiowej (EACTS, European Association for Cardio-Thoracic Surgery) do spraw leczenia wad zastawkowych serca. Zeszyty Edukacyjne. Kardiologia Polska 2021;4:1-81.
12. Błażejewska-Hyżorek B, Czernuszenko A, Członkowska A, Ferens A, Gąsecki D, Kaczorowski R, et al. Wytyczne postępowania w udarze mózgu. Polski Przegląd Neurologiczny 2019;15 Supl. A:1-156.
 13. Frolow M, Masłowski L. Przewlekłe niedokrwienie kończyn dolnych W: Gajewski R (red): Interna Szczeklika 2020; Medycyna Praktyczna Kraków 2020; ss. 502-509.
 14. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C, et al. Wytyczne ESC 2020 dotyczące diagnostyki i leczenia migotania przedsionków opracowane w współpracy z European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) Grupa Robocza Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC) do spraw diagnostyki i leczenia migotania przedsionków. Zeszyty Edukacyjne Kardiologia Polska 2021;2:1-144.
 15. Clunie GPR, Ralson SH. Reumatologia i choroby kości W: Ralson SH, Penman ID, Strachan MWJ, Hobson RP: Choroby wewnętrzne Davidson. Urban & Partner Wrocław 2020 tom 3; ss. 1-88.
 16. Basak GW, Paluszewska M, Mądry K, Wiecek J, Niesiołowska-Krzęzińska J. Choroby mieloidalne W: Basak GW, Jędrzejczak WW (red): Hematologia. Kompedium. PWZL Warszawa 2021 wyd. 2; ss. 55-92.
 17. Charliński G: Czerwieńca prawdziwa W: Charliński G (red): Hematologia dla lekarzy POZ. Medical Tribune Polska Warszawa 2021 wyd. 1; ss. 389-402.
 18. Charliński G. Nadpłytkowość samoistna W: Charliński G (red): Hematologia dla lekarzy POZ. Medical Tribune Polska Warszawa 2021 wyd. 1; ss. 403-414.
 19. Watson HG, Culligan DJ, Manson LM. Hematologia I transfuzjologia W: Ralson SH, Penman ID, Strachan MWJ, Hobson RP: Choroby wewnętrzne Davidson. Urban & Partner Wrocław 2020 tom 3; ss. 1-88.
 20. Zimmerman-Górska I, Musiał J, Skrzypczak J. Zespół antyfosfolipidowy W: Gajewski R (red): Interna Szczeklika 2020; Medycyna Praktyczna Kraków 2020; ss. 2056-2060.
 21. Rodríguez P, Belcaro G, Dugall M, Hu S, Luzzi R, Ledda A, Ippolito E, Corsi M, Ricci A, Feragalli B, Cornelli U, Gizzi C, Hosoi M. Recurrence of retinal vein thrombosis with Pycnogenol® or Aspirin® supplementation: a registry study. Panminerva Med 2015;57(3):121-5. PMID: 25971329.
 22. Bawa H, Weick JW, Dirschl DR, Luu HH. Trends in Deep Vein Thrombosis Prophylaxis and Deep Vein Thrombosis Rates After Total Hip and Knee Arthroplasty. J Am Acad Orthop Surg. 2018 Oct 1;26(19):698-705. doi: 10.5435/JAAOS-D-17-00235. Erratum in: J Am Acad Orthop Surg 2018;26(23):852. PMID: 30153117.
 23. Chang CW, Horng JT, Hsu CC, Chen JM. Mean Daily Dosage of Aspirin and the Risk of Incident Alzheimer's Dementia in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A Nationwide Retrospective Cohort Study in Taiwan. J Diabetes Res 2016;2016:9027484. doi: 10.1155/2016/9027484. Epub 2016 Oct 27. PMID: 27868071; PMCID: PMC5102734.
 24. Kata D, Földesi I, Feher LZ, Hackler L Jr, Puskas LG, Gulya K. A novel pleiotropic effect of aspirin: Beneficial regulation of pro- and anti-inflammatory mechanisms in microglial cells. Brain Res Bull 2017;132:61-74. doi: 10.1016/j.brainresbull.2017.05.009. Epub 2017 May 18. PMID: 28528204.
 25. Mwakyandile T, Shayo G, Mugusi S, Sunguya B, Sasi P, Moshiro C, Mugusi F, Lyamuya E. Effect of aspirin on HIV disease progression among HIV-infected individuals initiating antiretroviral therapy: study protocol for a randomised controlled trial. BMJ Open 2021;11(11):e049330. doi: 10.1136/bmjopen-2021-049330. PMID: 34728445; PMCID: PMC8565540.
 26. Hybiak J, Broniarek I, Kiryczyńska G, Los LD, Rosik J, Machaj F, Sławiński H, Jankowska K, Urasińska E. Aspirin and its pleiotropic application. Eur J Pharmacol. 2020;866:172762. doi: 10.1016/j.ejphar.2019.172762. Epub 2019 Oct 26. PMID: 31669590.
 27. Kilari RS, Bashir AJ, Devitt A, Perry CJ, Safrany ST, Nicholl ID. The Cytotoxicity and Synergistic Potential of Aspirin and Aspirin Analogues Towards Oesophageal and Colorectal Cancer. Curr Clin Pharmacol. 2019;14(2):141-151. doi: 10.2174/1574884713666181112141151. PMID: 30417794; PMCID: PMC7040498.
 28. Takiuchi T, Blake EA, Matsuo K, Sood AK, Brasky TM. Aspirin use and endometrial cancer risk and survival. Gynecol Oncol 2018;148(1):222-232. doi: 10.1016/j.ygyno.2017.10.026. PMID: 29132875; PMCID: PMC7531033.
 29. Joshi SN, Murphy EA, Olaniyi P, Bryant RJ. The multiple effects of aspirin in prostate cancer patients. Cancer Treat Res Commun 2021;26:100267. doi: 10.1016/j.ctarc.2020.100267. PMID: 33360326.
 30. Ricciotti E, Wangensteen KJ, FitzGerald GA. Aspirin in Hepatocellular Carcinoma. Cancer Res 2021;81(14):3751-3761. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-21-0758. Epub 2021 Apr 23. PMID: 33893087; PMCID: PMC8286305.
 31. Shen X, Shen X. A potential role for aspirin in the prevention and treatment of cholangiocarcinoma. Int J Cancer 2021;148(6):1323-1330. doi: 10.1002/ijc.33323. PMID: 32997790.
 32. Altinoz MA, Elmaci I, Cengiz S, Emekli-Alturfan E, Ozpinar A. From epidemiology to treatment: Aspirin's prevention of brain and breast-cancer and cardioprotection may associate with its metabolite gentisic acid. Chem Biol Interact 2018;291:29-39. doi: 10.1016/j.cbi.2018.05.016. Epub 2018 Jun 7. PMID: 29885857.
 33. Milani D, Khorramyamehr S, Vasaghi-Gharamaleki B. The Effect of Acetylsalicylic Acid (Asa) on the Mechanical Properties of Breast Cancer Epithelial Cells. Recent Pat Anticancer Drug Discov. 2022;17(4):410-415. doi: 10.2174/1574892817666220104094846. PMID: 34983353.
 34. McCaffrey P. Aspirin use reduces skin-cancer risk. Lancet Oncol 2006 Jan;7(1):16. doi: 10.1016/s1470-2045(05)70523-4. PMID: 16408370.
 35. Martin-Martin A, Rivera-Dictter A, Muñoz-Urbe M, López-Contreras F, Pérez-Laines J, Molina-Berrios A, López-Muñoz R. Reconsidering the Role of Cyclooxygenase Inhibition in the Chemotherapeutic Value of NO-Releasing Aspirins for Lung Cancer. Molecules 2019(2);24(10):1924. doi: 10.3390/molecules24101924. PMID: 31109107; PMCID: PMC6572483.
 36. Joshi SN, Murphy EA, Olaniyi P, Bryant RJ. The multiple effects of aspirin in prostate cancer patients. Cancer Treat Res Commun 2021;26:100267. doi: 10.1016/j.ctarc.2020.100267 PMID: 33360326
 37. Li X, Tai Y, Liu S, Gao Y, Zhang K, Yin J, Zhang H, Wang X, Li X, Zhang D, Zhang DF. The targets of aspirin in bladder cancer: bioinformatics analysis. BMC Urol 2022;22(1):168. doi: 10.1186/s12894-022-01119-z. PMID: 36316768; PMCID: PMC9620658.
 38. Umar A, Loomans-Kropp HA. Role of Aspirin in Gastric Cancer Prevention. Cancer Prev Res (Phila). 2022;15(4):213-215. doi: 10.1158/1940-6207.CAPR-22-0014. PMID: 35373259.
 39. Clark CM, Newark AC, Fokar A, Maxwell JH. Aspirin use predicts prolonged survival in patients with oropharyngeal cancer: Nationwide Veterans Affairs database study. Head Neck. 2021 Jan;43(1):247-254. doi: 10.1002/hed.26481PMID: 32959950.
 40. Hoffman MK, Goudar SS, Kodkany BS, Metgud M, Somannavar M, Okitawutshu J, et al. ASPIRIN Study Group. Low-dose aspirin for the prevention of preterm delivery in nulliparous women with a singleton pregnancy (ASPIRIN): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet 2020;395(10220):285-293. doi: 10.1016/S0140-6736(19)32973-3. Erratum in: Lancet. 2020 Mar 21;395(10228):e53. PMID: 31982074; PMCID: PMC7168353.
 41. Ma'ayeh M, Rood KM, Kniss D, Costantine MM. Novel Interventions for the Prevention of Preeclampsia. Curr Hypertens Res. 2020 Feb 12;22(2):17. doi: 10.1007/s11906-020-1026-8. PMID: 32052203; PMCID: PMC8237364.
 42. Altinoz MA, Ozpinar A. Acetylsalicylic acid and its metabolite gentisic acid may act as adjunctive agents in the treatment of psychiatric disorders. Behav Pharmacol 2019 Dec;30(8):627-641. doi: 10.1097/FBP.0000000000000517. PMID: 31703028.
 43. Ritter JM, Flower R, Henderson G, Loke KJ, MacEwan D, Rang HP. Rang's and Dale's Pharmacology. Elsevier 2020 wyd. 9.
 44. Undas A, Filipak KJ. Lek przeciwpłytkowy W: Szczeklika A, Tendera M (red): Kardiologia tom II Medycyna Praktyczna Kraków 2010 wyd. 1; ss.1154-1164.
 45. Ścibiorski C, Pasiarski T. Kardiologia dla lekarzy rodzinnych. PZWL Warszawa 2006 wyd. 2.
 46. Niżankowska-Mogilnicka E, Bochenek G, Gajewski P. Astma W: Gajewski R (red): Interna Szczeklika 2020; Medycyna Praktyczna Kraków 2020; ss. 718-734.
 47. Nowińska B, Janiec W. Lek wpływający na proces krzepnięcia krwi i fibrynolizy W: Janiec W (red) : Kompedium farmakologii. PZWL Warszawa 2021; ss.276-300.
 48. Derry S, Matthews PR, Wiffen PJ, Moore RA. Salicylate-containing rubefacients for acute and chronic musculoskeletal pain in adults. Cochrane Database Syst Rev. 2014 Nov 26;2014(11):CD007403. doi: 10.1002/14651858.CD007403.pub3. PMID: 25425092; PMCID: PMC6458007.
 49. Rutter P. Community pharmacy. Symptoms, diagnosis and treatment. Elsevier 2017 wyd. 4.
 50. Hansten PD, Horn JR, Korth Bradley JM. Top 100 drug interaction 2015. H&H Publication 2017.
 51. Preston CL. Stockley's drug interaction 2015. Pharmaceutical Press London 2014.
 52. Broncel M. Zasady skutecznej i bezpiecznej terapii kwasem acetylosalicylowym, „akademiamedycyny.pl” [online]. https://www.akademiamedycyny.pl/wp-content/uploads/2019/07/Broncel.pdf, [dostęp:] 26.12.2022.
 53. Wilczko J. Kwas acetylosalicylowy w profilaktyce pierwotnej i wtórnej chorób układu Sercowo-Naczyniowego. KardiologPrakt 2011(5):164-169.