

Różne oblicza kwasu acetylosalicylowego – nie tylko działanie kardioprotekcyjne

New studies on aspirin – more than cardioprotection

Małgorzata Mierzejewska, Marcin Grabowski

I Katedra i Klinika Kardiologii, Uniwersyteckie Centrum Kliniczne, Warszawski Uniwersytet Medyczny

Streszczenie

Kwas acetylosalicylowy zsyntetyzowano po raz pierwszy w drugiej połowie XIX wieku i z czasem zaczęto odkrywać jego właściwości lecznicze takie jak działanie przeciwgorączkowe, przeciwzapalne czy prewencyjne na układ sercowo-naczyniowy, a także jego działania niepożądane jak powiązanie z zapaleniem błony śluzowej żołądka czy z zespołem Reye'a u dzieci. Pojawiły się pierwsze doniesienia o możliwym działaniu prewencyjnym kwasu acetylosalicylowego na wystąpienie raka jelita grubego. Obecnie niejasny jest mechanizm działania, optymalna dawka oraz wpływ długotrwałego stosowania tego typu terapii, ale z pewnością dalsze badania nad możliwym działaniem prewencyjnym kwasu acetylosalicylowego w innych schorzeniach mogą okazać się rokujące. *Geriatrics 2019; 13: 244-247.*

Słowa kluczowe: kwas acetylosalicylowy, kardioprotekcja, prewencja sercowo-naczyniowa, rak jelita grubego

Abstract

Aspirin was first synthesized in the 50's of the nineteenth century and over time began to be discovered as an antipyretic and anti-inflammatory drug, also later used in cardiovascular prevention. It was also noted that its side effects included an association with gastritis or Reye's syndrome. Also the first reports of possible preventive action of acetylsalicylic acid on the occurrence of colorectal cancer appeared. Currently the mechanism as well as the optimal dose and the impact of long-term use of this type of therapy are unclear but further research into possible preventive effects of aspirin in other disease may be promising. *Geriatrics 2019; 13: 244-247.*

Keywords: acetylsalicylic acid, aspirin, cardioprotection, cardiovascular prevention, colorectal cancer

Wstęp

Kwas acetylosalicylowy zsyntetyzowano po raz pierwszy w drugiej połowie XIX wieku, a od 1897 roku, gdy pojawił się na rynku pod nazwą „aspiryna”, zaczęto odkrywać jego właściwości lecznicze takie jak działanie przeciwgorączkowe, przeciwzapalne, prewencyjne na układ sercowo-naczyniowy a także jego powiązanie z zapaleniem błony śluzowej żołądka. Z czasem jego popularność zaczęła maleć ze względu na pojawienie się i powszechne stosowanie paracetamolu (1956 r.) i ibuprofenu (1962 r.) oraz powiązanie kwasu acetylosalicylowego z zespołem Reye'a u dzieci, czyli występowaniem patologicznych zmian w narządach takich jak mózg i wątroba po podaniu tego leku [1].

W latach 60. XX wieku kwas acetylosalicylowy okazał się mieć istotne działanie przeciwplatekcyjne, a jego hamowanie cyklooksygenazy-1 (COX-1) wiązało

się nie tylko z przeciwdziałaniem negatywnym skutkom zapalenia, ale też z inhibicją funkcji płytek krwi oraz redukcją syntezy tromboksanu A₂ (TXA₂) – do dziś są to jego najważniejsze właściwości lecznicze. Na początku naszego stulecia pojawiły się także pierwsze doniesienia o możliwym działaniu prewencyjnym kwasu acetylosalicylowego na wystąpienie raka jelita grubego [1].

Zastosowanie kwasu acetylosalicylowego

Kwas acetylosalicylowy należy do grupy niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) i charakteryzuje się właściwościami przeciwgorączkowymi, przeciwbólowymi, przeciwzapalnymi i antyagregacyjnymi. Obecnie jego zastosowanie u osób dorosłych obejmuje przede wszystkim choroby sercowo-

naczyniowe, takie jak: ostre i przewlekłe zespoły wieńcowe, stany po rewaskularyzacji tętnic wieńcowych, wtórna prewencja sercowo-naczyniowa [2].

W redukcji incydentów sercowo-naczyniowych stosuje się dawkę nasycającą kwasu acetylosalicylowego w przedziale 150-300 mg [3], a następnie zalecane są podtrzymujące dawki w przedziale 75-100 mg. Dawki > 325 mg stosowane są ze względu na działanie przeciwbólowe i przeciwgorączkowe kwasu acetylosalicylowego. U pacjentów po przebytych udarze niedokrwiennym mózgu bądź doświadczających przemijających ataków niedokrwiennych (TIA) zalecane jest stosowanie dawki przewlekłej (75-150 mg), u chorych z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, chorobą wieńcową czy zwężeniem tętnic szyjnych jest to 75 mg. Skuteczność niższych dawek kwasu acetylosalicylowego ma istotne znaczenie w zmniejszeniu ryzyka wystąpienia działań niepożądanych takich jak krwawienia z przewodu pokarmowego [4].

Działanie przeciwplatek

W 1961 roku, niemalże sto lat po odkryciu płytek krwi przez Maxa Schultze'a (1865 r.), dwóch oksfordzkich naukowców, John Poole i John French zaobserwowało, że skutecznym zapobieganiem tworzenia się zakrzepów mogłoby być zahamowanie funkcji tych właśnie elementów morfotycznych krwi. W roku 1966 Armand Quick powiązał ze sobą dwie obserwacje – zastosowanie kwasu acetylosalicylowego powodowało wydłużenie czasu krwawienia tak samo jak u pacjentów z chorobą von Willebranda, w której niedobór czynnika krzepnięcia VIII prowadzi do zmniejszonej krzepliwości objawiającej się skłonnością do krwawień pourazowych czy też samoistnych. W ten sposób pojawiły się doniesienia o możliwym działaniu przeciwplatekowym kwasu acetylosalicylowego, które następnie zostały potwierdzone przez Samuelssona w 1975 roku. Dowiódł on, że czynnikiem powodującym wazokonstrykcję aorty u królika jest tromboksan A₂ (TXA₂) oraz że kwas acetylosalicylowy i indometacyna przyczyniają się do zahamowania jego działania. Wraz z odkryciem cyklooksygenazy w 1976 roku mechanizm działania kwasu acetylosalicylowego okazał się dość jasny [1].

Kwas acetylosalicylowy poprzez nieodwracalną inaktywację cyklooksygenazy-1 hamuje syntezę tromboksanu A₂ na cały okres życia płytki krwi. Jego działanie jest więc zależne nie tylko od podanej dawki, ale też od tego w jak krótkim czasie u danego

pacjenta pojawią się nowe płytki krwi – jako że okres biologicznego półtrwania w krwioobiegu wynosi zaledwie 20 minut, a lek przyjmowany jest raz dziennie, takie zmienności osobnicze mogą być problematyczne w osiągnięciu optymalnego efektu leczniczego dla danego pacjenta [5].

Jak już wyżej wspomniano, dawką nasycającą kwasu acetylosalicylowego jest jednorazowo 150-300 mg, a następnie stosowane są dawki w przedziale 75-100 mg jako dawka uzupełniająca we wtórnej prewencji sercowo-naczyniowej, czyli po przebytych zawałach serca lub w przypadku choroby wieńcowej [3,4].

Pomimo że według najnowszych zaleceń Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego [6] z 2019 roku kwas acetylosalicylowy nie jest już zalecany w prewencji pierwotnej u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, każdy pacjent z nadciśnieniem tętniczym i powikłaniami sercowymi wymaga zastosowania statyny i kwasu acetylosalicylowego. Jego stosowanie jest wskazane w dawce przewlekłej u osób z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym oraz m.in. współistniejącym nadciśnieniem tętniczym, chorobą wieńcową czy zwężeniem tętnic szyjnych [4].

Prewencja wystąpienia raka jelita grubego

Wiele badań na temat prewencji sercowo-naczyniowej z użyciem kwasu acetylosalicylowego wykazało proporcjonalną redukcję częstości występowania istotnych zdarzeń sercowo-naczyniowych, a także zmniejszenie częstości występowania zawału [5].

Flossmann et al. [7] w randomizowanym, długo-terminowym badaniu zaobserwowali, że zastosowanie kwasu acetylosalicylowego w dawce co najmniej 300 mg dziennie przez pięć lat wykazuje się działaniem prewencyjnym na wystąpienie raka jelita grubego. Okazało się jednak, że ma to prawdopodobnie znaczenie tylko w prewencji pierwotnej – Hull et al. [8] w swoim badaniu na grupie pacjentów wysokiego ryzyka z gruczolakami jelita grubego wykazali, że stosowanie kwasu eikozapentaenowego oraz kwasu acetylosalicylowego nie wiązało się ze zmniejszeniem wielkości tychże nowotworów, jednakże wiązało się ze zmniejszeniem ilości gruczolaków, a tym samym – działaniem prewencyjnym na wystąpienie tego nowotworu.

Obecnie jednak brak jest ostatecznego konsensusu na temat długotrwałego stosowania kwasu acetylosalicylowego w celu prewencji wystąpienia raka jelita

grubego, zwłaszcza w populacjach niskiego ryzyka. Nie została także ustalona optymalna dawka i dokładny mechanizm tego działania, więc oczekiwane są dalsze badania w tym kierunku [9,10].

Inne zastosowania kwasu acetylosalicylowego i działania niepożądane

Kwas acetylosalicylowy, jako składowa terapii przeciwplatekowej, jest powszechnie stosowany u pacjentów po przebytych udarach niedokrwiennym mózgu bądź doświadczających przemijających ataków niedokrwiennych (TIA) pochodzenia tętniczego – w metaanalizie na sześciu badaniach klinicznych zaobserwowano, że kwas acetylosalicylowy sam w sobie nie zapobiega udarom mózgu czy śmierci, także z przyczyn sercowo-naczyniowych, natomiast istotnie zmniejsza częstość występowania tych zdarzeń, dotyczących także naczyń wieńcowych. Obecnie kwas acetylosalicylowy w monoterapii lub w połączeniu z dipirydamolem o długim uwalnianiu lub klopidogrelem jest uważany za terapię pierwszego wyboru [11].

Jego zastosowanie w reumatoidalnym zapaleniu stawów też obecnie pozostaje pod znakiem zapytania – jednoczesne stosowanie NLPZ wraz z metotreksatem zostało uznane za bezpieczny rodzaj terapii, jeżeli towarzyszy jej monitorowanie stanu chorego, jednakże uznano, że powinno się unikać stosowania dawek przeciwzapalnych kwasu acetylosalicylowego [12].

Zastosowanie kwasu acetylosalicylowego u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów mogłoby mieć istotne znaczenie w prewencji sercowo-naczyniowej – ze względu na charakter zapalny tej choroby

ryzyko miażdżycy oraz zawału mięśnia sercowego wzrasta [13] i jeżeli nie stoją na przeszkodzie działania niepożądane ze strony układu pokarmowego można także rozważyć zastosowanie terapii prewencyjnej.

Podsumowanie

Kwas acetylosalicylowy jest lekiem o wielu obliczeniach i zastosowaniach – niegdyś jako jeden z pierwszych niesteroidowych leków przeciwzapalnych, obecnie postrzegany przede wszystkim jako lek zapobiegający agregacji płytek krwi w prewencji chorób sercowo-naczyniowych. Pomimo pojawiania się coraz to nowszych leków przeciwplatekowych nadal stanowi podstawę leczenia w prewencji wtórnej sercowo-naczyniowej. Nowe badania na temat jego możliwego zastosowania w zapobieganiu występowania nowotworów roszą, że może okazać się skuteczny w swoim pleiotropowym działaniu – oczekiwane są dalsze badania na ten temat.

Konflikt interesów / Conflict of interest

Marcin Grabowski - honoraria wykładowe, konsultacje dla firm: Polpharma, Pfizer

Adres do korespondencji / Correspondence address

✉ Marcin Grabowski
I Katedra i Klinika Kardiologii
Uniwersyteckie Centrum Kliniczne, Warszawski
Uniwersytet Medyczny
ul. Banacha 1a; 02-097 Warszawa
☎ (+48 22) 599 29 58
✉ marcin.grabowski@wum.edu.pl

Piśmiennictwo / References

1. Desborough MJR, Keeling DM. The aspirin story – from willow to wonder drug. *Br J Haematol.* 2017 Jun;177(5):674-83. doi: 10.1111/bjh.14520.
2. Charakterystyka produktu leczniczego – kwas acetylosalicylowy.
3. Tyrka A, Kopec G. Aspiryna – www.mp.pl
4. Burzyńska J, Gruchała M, Rynkiewicz A. Jak stosować leki przeciwplatekowe u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca lub ekwiwalentem wieńcowym? *Forum Med Rodz.* 2009;3(2):99-107.
5. Patrono C. Low-dose aspirin in primary prevention: cardioprotection, chemoprevention, both, or neither? *Eur Heart J.* 2013 Nov;34(44):3403-11. doi: 10.1093/eurheartj/eh058.
6. Wytyczne Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego – Zasady postępowania w nadciśnieniu tętniczym – 2019 rok
7. Flossmann E, Rothwell PM; British Doctors Aspirin Trial and the UK-TIA Aspirin Trial. Effect of aspirin on long-term risk of colorectal cancer: consistent evidence from randomised and observational studies. *Lancet.* 2007 May 12;369(9573):1603-13.
8. Hull MA, Sprange K, Hepburn T, et al. Eicosapentaenoic acid and/or aspirin for preventing colorectal adenomas during colonoscopic surveillance in the NHS Bowel Cancer Screening Programme: the seAFOod RCT. Southampton (UK): NIHR Journals Library; 2019 Jun. Efficacy and Mechanism Evaluation.

9. Chan AT, Arber N, Burn J, et al. Aspirin in the chemoprevention of colorectal neoplasia: an overview. *Cancer Prev Res (Phila)*. 2012 Feb;5(2):164-78. doi: 10.1158/1940-6207.CAPR-11-0391.
10. Garcia-Albeniz X, Chan AT. Aspirin for the prevention of colorectal cancer. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2011 Aug; 25(0):461-72. doi: 10.1016/j.bpg.2011.10.015.
11. Aburto-Murrieta Y, Bonifacio-Delgadillo D, Marquez J. Aspirin in Neurology. *Intern Scholar Res Notices*. Volume 2011 doi: org/10.5402/2011/912820.
12. Colebatch AN, Marks JL, Edwards CJ. Safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs, including aspirin and paracetamol (acetaminophen) in people receiving methotrexate for inflammatory arthritis (rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, other spondyloarthritis). *Cochrane Database Syst Rev*. 2011 Nov 9;(11):CD008872. doi: 10.1002/14651858.CD008872.pub2.
13. Wolfe F, Mitchell DM, Sibley JT, et al. The mortality of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1994 Apr;37(4):481-94. doi: 10.1002/art.1780370408.