

Zygmunt Zdrojewicz¹, Adam Jagodziński²,
Małgorzata Kowalik-Jagodzińska³, Ewa Zielińska²

Received: 15.05.2018
Accepted: 14.09.2018
Published: 31.12.2018

Stare i nowe oblicze aspiryny

Old and new face of aspirin

¹ Państwowa Wyższa Szkoła Zawodowa im. Witelona w Legnicy, Legnica, Polska

² I Klinika Ginekologii i Położnictwa, Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu, Wrocław, Polska

³ Uniwersytecki Szpital Kliniczny im. Jana Mikulicza-Radeckiego we Wrocławiu, Wrocław, Polska

Adres do korespondencji: Prof. dr hab. n. med. Zygmunt Zdrojewicz, ul. Niedźwiedzia 57/7, 54-232 Wrocław, tel.: +48 71 355 26 34, e-mail: zygmun.zdrojewicz@wp.pl

Streszczenie

Kwas salicylowy jako substancja lecznicza był znany już w starożytności. Odkąd powstał kwas acetylosalicylowy (potocznie zwany później aspiryną) – jego oryginalna acetylowana pochodna – lek ten stał się jedną z najpopularniejszych substancji przeciwbólowych. W miarę upływu lat zyskał on uznanie kardiologów, a ostatnio badane jest jego potencjalne działanie przeciwnowotworowe. Aspiryna poprzez inhibicję cyklooksygenazy 2 (COX-2) zmniejsza powstawanie prostaglandyn, co ogranicza stan zapalny, zmniejsza obrzęk oraz zwalcza gorączkę, a dzięki hamującemu wpływowi na cyklooksygenazę 1 (COX-1) działa antykoagulacyjnie. Profilaktyczne działanie kwasu acetylosalicylowego u osób obciążonych chorobami układu sercowo-naczyniowego jest niepodważalne, natomiast kontrowersyjne jest jego stosowanie u osób nieobciążonych kardiologicznie. Trwają jednak badania mające na celu definitywne określenie grupy beneficjentów profilaktyki pierwotnej. Wyniki będą znane w najbliższej przyszłości. Kolejnym obecnie badaniem polem działania kwasu acetylosalicylowego jest jego potencjalne działanie przeciwnowotworowe. Obecnie najwięcej danych wskazuje na jego pozytywny wpływ u osób z dodatnim wywiadem w kierunku chorób rozrostowych jelita grubego oraz odybnyicy. Działanie antyproliferacyjne leku polega na hamowaniu COX-2, która pobudza podziały komórkowe. Dlatego też efekt jego działania może być widoczny w nowotworach cechujących się zwiększoną ekspresją tego enzymu. Pozytywna odpowiedź na aspirynę zależy od genomu danej osoby, jak również od określonych mutacji w komórkach nowotworowych. Lek ten, działając na płytkową COX-1, zmniejsza potencjał metastatyczny raka, gdyż substancje pochodzące z płytek krwi promują powstawanie przerzutów. Reasumując, można stwierdzić, że tylko wybrana grupa pacjentów jest wrażliwa na przeciwnowotworowe działanie kwasu acetylosalicylowego, a u osób z dużym ryzykiem powikłań jego stosowanie mogłoby się okazać niebezpieczne, dlatego do przypadku każdego chorego należy podchodzić indywidualnie.

Słowa kluczowe: kwas acetylosalicylowy, rak jelita grubego, choroba układu sercowo-naczyniowego, profilaktyka

Abstract

Salicylic acid has been known as a therapeutic substance since antiquity. Since its inception, acetylsalicylic acid, i.e. its original acetylated derivative, has become one of the most popular analgesic substances. Over the years, it has gained the recognition of cardiologists, and its potential antineoplastic effects have been recently studied. By inhibiting cyclooxygenase 2 (COX-2), the drug reduces the formation of prostaglandins, which relieves inflammation, eases swelling and lowers fever. Moreover, aspirin has an anticoagulant effect owing to its inhibition of cyclooxygenase 1 (COX-1). The prophylactic outcome of acetylsalicylic acid in patients with cardiovascular diseases is undeniable, but its benefits in individuals without cardiac disease are controversial. However, research is ongoing to identify the group of beneficiaries of primary prevention precisely, and the results are expected in the near future. Another field of action of acetylsalicylic acid which is currently under investigation is related to the potential antineoplastic effect of the drug. Nowadays, most of the data indicate its positive effects in patients with a positive history of colorectal proliferative diseases. The antineoplastic activity of the drug is based on the inhibition of COX-2, an enzyme stimulating cell divisions. Therefore, the effect of the medicine may be visible in tumours characterised by an overexpression of this enzyme. A positive response to aspirin also depends on the human genome and specific mutations in cancer cells. By acting on platelet COX-1, aspirin reduces the metastatic potential of cancer, as platelet-derived substances promote the formation of metastases. To sum up, only a selected group of patients exhibit sensitivity to the anticancer effects of the drug. Nevertheless, the use of aspirin could turn out to be dangerous in people with a high risk of complications, so each patient should be treated individually.

Keywords: acetylsalicylic acid, colorectal cancer, cardiovascular disease, prevention

HISTORIA KWASU SALICYLOWEGO (ASPIRYNY)

Pierwsze doniesienia o leczniczych właściwościach kwasu salicylowego, którego pochodną jest kwas acetylosalicylowy (ASA; potocznie nazywany aspiryną), pochodzą ze starożytnego Egiptu, uważa się jednak, że środek ten był stosowany już wiele lat wcześniej. Substancję tę pozyskiwano z kory bądź liści wierzby, a jako środek leczniczy zalecana była już przez Hipokratesa, Celsusa czy Pliniusza Starszego. Słowo „aspiryna” pochodzi od niemieckiej nazwy kwasu acetylosalicylowego – *Acetylsalicylsäure* – oraz dawnego gatunku rośliny – *Spirea ulmaria*, z której początkowo pozyskiwano lek przeciwbólowy. Opisu syntezy kwasu acetylosalicylowego dokonał po raz pierwszy w 1853 roku Charles Gerhardt, któremu jednak nie udało się uzyskać jego czystej formy ani poznać jego struktury. Komercyjną nazwę Aspirin® dla kwasu acetylosalicylowego wprowadziła na rynek niemiecka firma Bayer. W 1897 roku jej pracownik Felix Hoffman dokonał acetylacji kwasu salicylowego, tworząc „kultowy” lek, pierwszy uzyskany w sposób syntetyczny. Produkcja tego leku na skalę przemysłową rozpoczęła się w 1899 roku, dając początek nowej erze w dziedzinie farmakologii. W 1971 roku John Vane odkrył mechanizm odpowiedzialny za działanie leku oraz udowodnił, że kwas acetylosalicylowy, podobnie jak inne niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), hamuje aktywność enzymu cyklooksygenazy (COX), która bierze udział w tworzeniu prostaglandyn (PGs), czyli substancji odpowiedzialnych za rozwój stanu zapalnego, obrzęku, bólu i gorączki. Prostaglandyny to jednak bardzo heterogenna grupa związków, pełniąca również wiele funkcji fizjologicznych. Poprzez swój hamujący wpływ na ich produkcję ASA zmniejsza ochronne działanie prostaglandyn na błonę śluzową żołądka narażoną na działanie kwasu solnego, powoduje zaburzenie funkcji nerek oraz agregacji płytek krwi⁽¹⁾. Początkowo aspiryna znalazła szerokie zastosowanie jako środek przeciwbólowy, przeciwzapalny i przeciwgorączkowy, zyskując w ten sposób dużą popularność. Hamowanie agregacji płytek krwi, jako jedno z działań kwasu acetylosalicylowego, zostało zauważone i wykorzystane w medycynie dopiero w drugiej połowie XX wieku. Badania Johna Vane’a i jego współpracowników doprowadziły do dokładniejszego poznania zarówno korzystnych, jak i niepożądanych działań ASA. Poza blokowaniem aktywności COX lek ten zmniejsza również syntezę tromboksanu, wywierając wpływ antykoagulacyjny, zmniejszając natomiast produkcję PGs w ośrodkowym systemie nerwowym, działa przeciwgorączkowo. Efekt przeciwbólowy jest uzyskiwany dzięki inhibicji syntezy PGs zarówno w ośrodkowym, jak i obwodowym układzie nerwowym. Lek wywiera również działanie przeciwzapalne w ścianie naczyń krwionośnych, bez wpływu na COX. Za swoją pracę nad właściwościami kwasu acetylosalicylowego Vane otrzymał w 1982 roku Nagrodę Nobla w dziedzinie medycyny.

Obecnie kwas acetylosalicylowy ma szerokie zastosowanie i wchodzi w skład wielu preparatów, spośród których w Polsce do najpopularniejszych należą Acard, Aspirin, Polocard i Polopiryna. Małe dawki ASA (75–150 mg), wystarczające do zahamowania aktywności płytkowej COX-1 i w konsekwencji syntezy tromboksanu, są stosowane w celu ochronnego działania na układ sercowo-naczyniowy. Działanie przeciwzapalne i przeciwbólowe, hamujące indukującą stan zapalny COX-2, wymaga stosowania większych dawek (zwykle 2–6 g na dobę) i jest wykorzystywane między innymi w reumatologii.

DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

Mimo swojego niewątpliwego korzystnego, leczniczego działania kwas acetylosalicylowy nie jest pozbawiony działań niepożądanych. Ze względu na ryzyko wystąpienia zespołu Reye’a nie powinien być stosowany u dzieci i młodzieży w przypadku infekcji wirusowych. Do najczęstszych działań niepożądanych należą dyspepsja, biegunka i nudności, których nie należy lekceważyć. Stosowanie ASA może również spowodować powstanie nadżerek i owrzodzeń w obrębie przewodu pokarmowego. Najbardziej niebezpiecznym i związanym z dużą śmiertelnością powikłaniem jest krwawienie z górnego odcinka przewodu pokarmowego. Grupę osób szczególnie narażonych na wystąpienie tego powikłania stanowią pacjenci powyżej 65. roku życia, pacjenci z dodatnim wywiadem w kierunku choroby wrzodowej żołądka i dwunastnicy lub epizodem krwawienia z przewodu pokarmowego. Ryzyko powikłań w obrębie górnego odcinka przewodu pokarmowego może wzrosnąć nawet u chorych przyjmujących niską dawkę ASA⁽²⁾. Sposobem na zmniejszenie ryzyka powikłań u osób szczególnie na nie narażonych jest stosowanie leków z grupy inhibitorów pompy protonowej (IPP). Należy podkreślić, że IPP, jak wszystkie leki, mogą powodować pewne działania niepożądane. Najczęściej są to bóle głowy, biegunka, zaparcia, wzdęcia i bóle brzucha. Długotrwałe leczenie z wykorzystaniem IPP może się wiązać ze zmianą składu flory bakteryjnej jelit, co w efekcie może sprzyjać takim chorobom, jak zespół jelita drażliwego, zespół rozrostu flory bakteryjnej czy niektóre infekcyjne choroby jelit. Kwas acetylosalicylowy wchodzi w liczne interakcje z jednocześnie spożywanymi lekami i pokarmami. W połączeniu z alkoholem zwiększa ryzyko krwawienia z błony śluzowej żołądka. Przy jednoczesnym stosowaniu z ibuprofenem zmniejszona zostaje skuteczność przeciwplatek i kardioprotekcyjnego działania ASA. Należy również pamiętać, że łączenie kilku leków z NLPZ zwiększa toksyczny wpływ na przewód pokarmowy. Aspiryna nawet w małych dawkach zwiększa prawdopodobieństwo krwawienia u pacjentów przyjmujących doustne antykoagulanty, poprzez hamowanie agregacji płytek krwi i wydłużenie czasu krwawienia⁽³⁾. Oprócz interakcji na poziomie farmakodynamiki niepokojące są farmakokinetyczne interakcje ASA bądź innych NLPZ z pozostałymi lekami. Przykładowo, jednoczesne stosowanie ASA

w trakcie terapii raka płuc za pomocą metotreksatu wpływa przeciwnie na jego działanie przeciwnowotworowe⁽⁴⁾. Zarówno metotreksat, jak i ASA są wydzielane do moczu za pomocą transportera OAT3⁽⁵⁾, co poprzez hamowanie jego klirensu zwiększa stężenie antyfolianu we krwi, nieznacznie do toksycznego poziomu. Kwas acetylosalicylowy należy do leków kategorii C, co oznacza, że nie powinien być stosowany u kobiet w ciąży, zwłaszcza w trzecim trymestrze, ze względu na ryzyko przedwczesnego zamknięcia przewodu tętniczego u płodu.

Obecnie, po upływie niemal dwóch wieków od pierwszej syntezy kwasu acetylosalicylowego, lek ten pozostaje w czołowie najpopularniejszych i powszechnie stosowanych farmaceutyków, a nad jego nowymi zastosowaniami terapeutycznymi wciąż prowadzi się liczne badania.

WPLYW NA UKŁAD SERCOWO-NACZYNIOWY

Choroby układu sercowo-naczyniowego, mimo tendencji spadkowej wskaźnika umieralności z ich powodu, są najczęstszą przyczyną zgonów w Europie. Według statystyk z 2014 roku najwyższy wśród państw Unii Europejskiej standaryzowany współczynnik umieralności na chorobę niedokrwinną serca odnotowano na Litwie, Łotwie, Węgrzech i Słowacji – w każdym z tych krajów wyniósł on ponad 350 zgonów na 100 000 mieszkańców. Natomiast Francja, Holandia, Hiszpania, Portugalia, Belgia, Luksemburg, Dania i Włochy charakteryzowały się najkorzystniejszym wskaźnikiem umieralności w odniesieniu do chorób układu sercowo-naczyniowego – poniżej 100 zgonów na 100 000 mieszkańców. Bardzo ważnym aspektem współczesnej medycyny jest profilaktyka chorób, a zwłaszcza schorzeń układu sercowo-naczyniowego. Do działań prewencyjnych zaliczamy odpowiednią dietę, aktywny wysiłek fizyczny, ograniczenie używek, regularne badania i unikanie stresu. Profilaktyczne stosowanie ASA w niskich dawkach jest częste wśród pacjentów, u których istnieją dowody na występowanie chorób układu sercowo-naczyniowego, a także wśród osób, u których stwierdzono ich zwiększone ryzyko. Kontrowersyjne jest natomiast profilaktyczne stosowanie ASA przez osoby zdrowe. Liczba zdarzeń naczyniowych, którym prawdopodobnie można zapobiec, może być w tej grupie zbliżona do liczby epizodów krwotocznych wywołanych działaniem leku. Światowa Organizacja Zdrowia odradza stosowanie ASA w niskich dawkach w przypadku, gdy 10-letnie ryzyko zawału serca wynosi poniżej 30%⁽⁶⁾, natomiast Polskie Towarzystwo Kardiologiczne⁽⁷⁾ odradza stosowanie ASA w niskich dawkach w ramach profilaktyki pierwotnej u wszystkich osób bez choroby układu sercowo-naczyniowego, ze względu na podwyższone ryzyko wystąpienia poważnego krwawienia. Rekomendacje populacyjne opierają się na analizie statystycznej dużej grupy osób i nie odzwierciedlają preferencji indywidualnych, co może prowadzić do nadmiernego lub niedostatecznego leczenia. Alternatywą mogą być zalecenia terapeutyczne wynikające

z indywidualnie oszacowanego ryzyka oraz uwzględniające preferencje pacjenta. Kwas acetylosalicylowy nieodwracalnie hamuje COX-1 w płytkach krwi, a przez to również powstawanie tromboksanów, odpowiedzialnych za wazokonstrykcję i nieodwracalną agregację płytek. Z tego powodu jego działanie jest wykorzystywane w prewencji i terapii chorób układu sercowo-naczyniowego. Stosowanie ASA wiąże się również z zagrożeniem powikłaniami, głównie dotyczącymi przewodu pokarmowego. Pacjenci cechujący się dużym ryzykiem sercowo-naczyniowym z powodu okluzyjnej choroby naczyń mogą odnieść korzyść z długoterminowej terapii przeciwplatek (np. ASA), która zmniejsza roczne ryzyko wystąpienia poważnych incydentów naczyniowych (tj. zawału serca lub udaru mózgu niezakończonych zgonem, zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych). Kwas acetylosalicylowy jest najlepiej przebadanym lekiem w kontekście długoterminowej terapii prewencyjnej po zawałe serca czy udarze mózgu. Metaanaliza 16 badań dotyczących łącznie 17 000 osób⁽⁸⁾ wykazała, że stosowanie ASA zmniejsza o 10% ogólną śmiertelność wśród osób z chorobą układu sercowo-naczyniowego lub naczyniowo-mózgową. Leczenie to wiązało się ze znacznym odsetkiem krwawień, lecz korzyści przewyższały ryzyko istotnych zdarzeń krwotocznych.

INDYWIDUALIZACJA PROFILAKTYKI PIERWSZORZĘDOWEJ

Zalety stosowania ASA w prewencji wtórnej są potwierdzone, jednak w prewencji pierwotnej bilans korzyści do szkód jest mniej jednoznaczny. Zalecenia wynikające z wytycznych odnoszą się do dużych populacji. Próbie indywidualizacji zaleceń dotyczących stosowania ASA w profilaktyce pierwszorzędowej chorób układu sercowo-naczyniowego i nowotworów jest badanie prowadzone pod kierownictwem Milo A. Puhana z Uniwersytetu Johns Hopkinsa⁽⁹⁾. *Benefit-Harm Charts* pokazują, że bilans korzyści i szkód różni się znacznie w zależności od populacji objętej profilaktyką pierwotną. Stosowanie niskiej dawki ASA może przynieść więcej korzyści niż szkód u mężczyzn, osób w starszym wieku i osób cechujących się niskim ryzykiem wystąpienia ciężkich krwawień z przewodu pokarmowego. Wiele zależy również od preferencji badanej osoby. Narzędzie opisane we wspomnianym badaniu pozwala wybrać priorytetowe cele. Przykładowo, jeśli dla kogoś priorytet stanowi zapobieganie udarom, a ryzyko istotnego krwawienia jest mniej ważne, to dla większości osób korzystne będzie przyjmowanie ASA w małej dawce. Jeśli natomiast ryzyko krwawienia z przewodu pokarmowego jest dla kogoś równie ważne, niska dawka ASA prawdopodobnie nie przyniesie większych korzyści w porównaniu ze szkodami. Na podstawie przeprowadzonych badań powstała platforma, która wskazuje celowość profilaktycznego stosowania ASA na podstawie wybranej kategorii wiekowej, płci, celów zdrowotnych badanej osoby oraz 10-letniego ryzyka ciężkiego krwawienia/zawału serca.

Badanie to uwypukla ograniczenia aktualnych wytycznych w kwestii indywidualizacji zaleceń. Dodatkowo rekomendacje opracowywane przez towarzystwa naukowe koncentrują się na ocenie ewentualnych korzyści w odniesieniu do schorzeń jednego układu, np. sercowo-naczyniowego. W przypadku aspiryny ryzyko krwawienia należy zestawić z jej działaniem przeciwnowotworowym i ochronnym na układ sercowo-naczyniowy. Narzędzie opisane we wspomnianym badaniu nadal ma wiele słabych punktów, które wymagają dopracowania, aby mogło być używane na szeroką skalę.

ZAPOBIEGAWCZE STOSOWANIE KWASU ACETYLOSALICYLOWEGO

W 2009 roku niezależny zespół ekspertów oceniających skuteczność medycyny zapobiegawczej USPSTF (U.S. Preventive Services Task Force) w odniesieniu do sześciu dużych randomizowanych badań klinicznych utworzył listę zaleceń dotyczących stosowania ASA w celu zapobiegania chorobom układu sercowo-naczyniowego. W 2016 roku na podstawie pięciu dodatkowych badań zalecenia zostały zaktualizowane⁽¹⁰⁾. USPSTF zaleca rozpoczęcie profilaktycznego stosowania aspiryny w niskiej dawce przez dorosłych w wieku 50–59 lat, którzy cechują się co najmniej 10-procentowym ryzykiem wystąpienia choroby układu sercowo-naczyniowego, nie mają podwyższonego ryzyka krwawienia, ich średnia przewidywana długość życia wynosi co najmniej 10 lat i wyrażają chęć dalszego przyjmowania tego leku przez co najmniej 10 lat. Osoby w wieku 60–69 lat, u których ryzyko wystąpienia choroby układu sercowo-naczyniowego w ciągu 10 lat wynosi co najmniej 10%, należy traktować indywidualnie w kwestii profilaktycznego stosowania aspiryny. W sytuacji, gdy ryzyko krwawienia u tych osób nie jest podwyższone, a przewidywana długość życia przekracza 10 lat, mogą oni odnieść korzyści z opisywanego działania profilaktycznego. Celowość profilaktycznego stosowania ASA przez osoby poniżej 50. i powyżej 70. roku życia jest według USPSTF trudna do określenia ze względu na niewystarczającą liczbę danych klinicznych.

PROFILAKTYKA U OSÓB W STARSZYM WIEKU

ASPREE (ASPIrin in Reducing Events in the Elderly) to międzynarodowe randomizowane badanie kliniczne, wykorzystujące metodę podwójnie ślepej próby, obejmujące 19 000 osób z USA i Australii w wieku 70 lat i starszych⁽¹¹⁾. Założeniem badania było określenie skuteczności przyjmowania aspiryny w dawce 100 mg/dobę w zapobieganiu schorzeniom układu sercowo-naczyniowego, chorobom demencyjnym, depresji i niektórym nowotworom w odniesieniu do grupy kontrolnej. Otrzymane wyniki zostaną zestawione z ryzykiem działań niepożądanych związanym z przyjmowaniem tego leku przez osoby w tym przedziale wiekowym. Ogłoszenie pierwszych wyników tego pięcioletniego badania zaplanowano na 2018 rok. W sytuacji,

gdymy okazało się, że stosowanie ASA przynosi ogólne korzyści w tej grupie wiekowej, miliony zdrowych osób w starszym wieku na całym świecie mogłyby przyjmować ten lek profilaktycznie. Jeśli okaże się, że takie postępowanie nie przynosi korzyści, wiele osób w podeszłym wieku zapewne go zaniecha.

CHORZY NA CUKRZYCĘ

Kolejnym dużym badaniem jest ACCEPT-D (Aspirin and Simvastatin Combination for Cardiovascular Events Prevention Trial in Diabetes), mające ocenić korzyści wynikające z profilaktycznego przyjmowania aspiryny w połączeniu ze statyną w porównaniu z samą statyną wśród chorych na cukrzycę typu 1 lub 2 w wieku powyżej 50 lat⁽¹²⁾. Celem badania ACCEPT-D jest stwierdzenie, czy ASA w dawce 100 mg/dobę zapobiega zdarzeniom sercowo-naczyniowym u pacjentów bez klinicznych manifestacji schorzeń w obrębie tego układu, leczonych simwastatyną. Mimo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego u chorych na cukrzycę nie ma dowodów na skuteczność strategii profilaktycznych w tej grupie pacjentów, co jeszcze bardziej podnosi wartość opisanego badania, a jego wyniki mogą się stać podłożem dla wykreowania nowych wytycznych dotyczących prewencji zdarzeń sercowo-naczyniowych.

WPŁYW NA NOWOTWORY

Aktualne doniesienia wskazują na znaczenie aspiryny w onkologii, które ma polegać na zapobieganiu procesom rozrostowym, a nawet na wspomaganium konwencjonalnych metod leczenia.

Wiele badań naukowych uwidacznia pozytywny wpływ regularnego przyjmowania ASA na zmniejszenie ryzyka gruczolaka bądź raka jelita grubego. Pozytywne działanie tej substancji (a także innych NLPZ, m.in. koksycybów) u osób z dodatnim wywiadem w kierunku zmian rozrostowych jelita grubego wiąże się z hamowaniem aktywności COX-2 w komórkach nowotworowych⁽¹³⁾. Enzym ten indukuje reakcje zapalne, a także proces proliferacji komórkowej, dlatego jego inhibicja przypuszczalnie odgrywa rolę w ograniczeniu namnażania się komórek nowotworowych.

ZWIĘKSZONA EKSPRESJA GENU KODUJĄCEGO COX

Większość nowotworów okrężnicy i odbytnicy cechuje się nadekspresją genu kodującego cyklooksyzgenazę⁽¹⁴⁾. Aby potwierdzić wagę wzmożonej ekspresji COX-2 w tkankach nowotworowych, Chan i wsp. przeprowadzili badanie, do którego zakwalifikowano chorych w I, II i III stadium raka jelita grubego. Od pacjentów pobrano ze zmian nowotworowych próbki histopatologiczne, które następnie po specjalnej obróbce inkubowano z przeciwciałami anti-COX-2⁽¹⁵⁾. Działania te pozwoliły wyodrębnić w badanej grupie podgrupy chorych z nowotworami cechującymi się brakiem

bądź obecnością zwiększonej ekspresji enzymu w porównaniu z jego występowaniem w zdrowym nabłonku jelita grubego oraz w komórkach zapalnych. Pacjentów objętych analizą sklasyfikowano również pod względem zażywania preparatów kwasu acetylosalicylowego, wyróżniając grupę chorych przyjmujących ASA zarówno przed diagnozą, jak i po diagnozie onkologicznej, grupy pacjentów przyjmujących lek regularnie jedynie przed rozpoznaniem lub wyłącznie po rozpoznaniu choroby oraz grupę pacjentów, którzy nie przyjmowali ASA. Biorąc pod uwagę umieralność z powodu choroby nowotworowej oraz umieralność ogółem wśród badanych pacjentów, wysunięto wniosek, że oba wskaźniki znacznie się obniżają jedynie u osób, które rozpoczęły stosowanie ASA po stwierdzeniu choroby nowotworowej, natomiast ci chorzy, którzy stosowali lek wcześniej, nie odnieśli znacznej korzyści z dalszego jego przyjmowania. Dodatkowo omawiana korzyść dotyczyła wyłącznie pacjentów, których komórki nowotworowe cechowały się nadekspresją genu COX-2, co świadczy o zasadności stosowania ASA tylko u części chorych na raka jelita grubego. Bastiaannet i wsp., przeprowadzając podobne doświadczenia, doszli do wniosku, że efekt działania tego związku rośnie również wraz z regularnością zażywania tej substancji – im częściej jest ona przepisywana chorym, tym bardziej wpływa na zmniejszenie wskaźnika umieralności⁽¹⁶⁾. Autorzy ci wskazali ponadto grupę pacjentów w starszym wieku niepoddanych żadnej chemioterapii jako największych beneficjentów spośród całej grupy przebadanych chorych pod względem przeżycia. W badaniu tym dokonano również porównania kwasu acetylosalicylowego z innymi NLPZ, które wydają się nie wykazywać pozytywnego wpływu na długość życia chorych na raka jelita grubego, a nawet przypuszczalnie mogą je skracać. Wpływ innych NLPZ nie jest jasno zdefiniowany, gdyż badania naukowe przynoszą wciąż różne, często sprzeczne, wyniki. Dla porównania, Coghill i inni dowiedli korzystnego działania innych leków przeciwzapalnych, lecz wskazali na ograniczenie tych korzyści w przypadku osób zażywających NLPZ przed diagnozą raka jelita grubego. Zmniejszenie umieralności było tym większe, im dłużej stosowane były NLPZ oraz im bardziej proksymalnie lokowało się ognisko raka⁽¹⁷⁾.

TWORZENIE PRZERZUTÓW

Kolejne badanie dotyczące znaczenia kwasu acetylosalicylowego w raku jelita grubego zostało przeprowadzone na myszach i koncentrowało się na wpływie płytek oraz produkowanych przez nie substancji na przedostawanie się komórek nowotworowych do krwiobiegu, a w rezultacie na tworzenie przerzutów odległych⁽¹⁸⁾. Zauważono, że komórki raka jelita grubego, aby przerzutować, muszą zmienić swój pierwotny fenotyp na fenotyp mezenchymalny, który umożliwia przedostanie się komórek nowotworowych do światła naczyń krwionośnych⁽¹⁹⁾. Sygnałem do transformacji są procesy auto- i parakryne, w których

biorą udział substancje produkowane przez trombocyty⁽²⁰⁾. Zostało to potwierdzone poprzez inkubację płytek krwi z komórkami nowotworowymi, które pobudzają ich aktywność, a w konsekwencji produkcję tromboksanu (TXA) oraz prostaglandyny E₂ (PGE₂), sprawiających, że na skutek zwiększonej ekspresji Twist1 – czynnika ograniczającego transkrypcję E-kadheryny – zmniejsza się ekspresja E-kadheryny w nabłonku⁽²¹⁾. Zmniejszona ilość białka adhezyjnego zwiększa mobilność komórek nowotworowych, co ułatwia ich rozsiew. Na potwierdzenie tych wniosków do naczyń krwionośnych myszy wstrzykiwano różnego rodzaju próbki; po wstrzyknięciu samych komórek nowotworowych HT29 zaobserwowano wzrost metabolitów tromboksanu w moczu, był on natomiast znacznie większy w przypadku, gdy komórki nowotworowe były wcześniej inkubowane wraz z ludzkimi płytkami krwi, co pozwala wnioskować o aktywującym działaniu nowotworu. Z drugiej strony badając ekspresję E-kadheryny oraz Twist1 w zależności od rodzaju próbki, dowiedziono, że ekspresja białka adhezyjnego zmniejsza się w próbkach komórek nowotworowych zmieszanych z płytkami, kiedy natomiast do próbki dodano kwas acetylosalicylowy, czyli inhibitor płytkowej COX-1 (lub inne substancje wpływające hamująco na płytki, takie jak inhibitory P2Y12 czy antagoniści receptora dla PGE₂), nie zaobserwowano takiego zjawiska. Hamujący efekt ASA można jednak znieść poprzez dodanie egzogennej prostaglandyny PGE₂. Poza rozważaniami na poziomie molekularnym badacze przeanalizowali również potencjał metastatyczny komórek nowotworowych. Badania autopsyjne tkanek płucnych gryzoni wykazały, że przerzuty płucne pojawiły się u tych osobników, które otrzymały zastrzyk z komórek nowotworowych inkubowanych z trombocytami, u tych natomiast, które dodatkowo przed iniekcją otrzymywały ASA, nie doszło do rozsiewu⁽¹⁸⁾. Zważywszy na wyniki opisanego eksperymentu, jak również na fakt, że płytki poprzez oplaszczanie nowotworu chronią go przed obroną układu immunologicznego oraz wzmagając jego przyleganie do śródbłonka, ułatwiają opuszczanie światła naczynia⁽²²⁾, można przypuszczać, że hamowanie czynności tych składników morfotycznych krwi może być w stanie ograniczyć wzrost i rozsiew choroby nowotworowej.

PROFILAKTYCZNE PRZECIWNOWOTWOROWE ZASTOSOWANIE KWASU ACETYLOSALICYLOWEGO

Wszystkie opisane powyżej działania ASA dotyczyły pacjentów z rozpoznaną chorobą nowotworową, lecz należy również rozważyć, czy lek ten może przynieść korzyści także u osób, u których nie doszło do rozwoju raka jelita grubego. Przedmiotem dyskusji była genetyczna wrażliwość na antynowotworowe działanie aspiryny, której podłożem są polimorfizmy pojedynczych nukleotydów (*single nucleotide polymorphisms*, SNPs). Do SNPs wpływających na jakość odpowiedzi na lek należą rs2965667 na chromosomie 12p12.3, zlokalizowany w pobliżu regionu kodującego

mikrosomalną S-transferazę glutationową I (MGST-1), oraz rs16973225 na chromosomie 15q25.2, sąsiadujący z regionem kodującym interleukinę 16 (IL-16)⁽²³⁾. Osoby o genotypie rs2965667-TT (najpowszechniejszym) przyjmujące regularnie kwas acetylosalicylowy bądź inny NLPZ cechowały się znacznie mniejszym ryzykiem wystąpienia raka jelita grubego w porównaniu z osobami niestosującymi ASA. Tego efektu nie zaobserwowano u osób prezentujących rzadkie genotypy TA i AA, a ryzyko transformacji nowotworowej przy zażywaniu ASA u tych osób nawet wzrosło. W odniesieniu do SNP ulokowanego na chromosomie 15 pozytywna odpowiedź na ten lek wystąpiła również tylko u osób z najpopularniejszym genotypem rs16973225-AA, substancja ta nie wpłynęła natomiast w żadnym stopniu na występowanie choroby u osób z genotypami AC czy CC. Analizując znaczenie wymienionych *loci* na chromosomach, można uzasadnić, dlaczego zmiany w ich obrębie mogą się wiązać z odmienną podatnością na zażywanie leków. MGST-1 jest białkiem należącym do rodziny białek związanych z błoną komórkową, które są zaangażowane w metabolizm eikozanoidów oraz glutationu (*membrane-associated proteins in eicosanoid and glutathione metabolism*, MAPEG), podobnie jak syntaza prostaglandyny E₂ (MGST1L1). Oba te białka cechują się znaczną homologią w budowie sekwencyjnej⁽²⁴⁾. MGST1 oraz MGST1L1 wykazują zwiększoną aktywność w niektórych chorobach nowotworowych, których przykładem jest rak jelita grubego i odczynicy⁽²⁵⁾. MGST1L1 w parze z COX-2 bierą udział w syntezie PGE₂, w związku z czym promują karcynogenezę poprzez pobudzenie ścieżki sygnalizacyjnej wykorzystującej białka Wnt – kluczowej w powstawaniu raka jelita grubego⁽²⁶⁾. Blokada obu białek enzymatycznych z rodziny MAPEG poprzez regularne przyjmowanie NLPZ (w tym ASA) może zapobiec transformacji nowotworowej. Kolejnym białkiem błonowym, kodowanym na chromosomie 12, jest fragment katalityczny 2 gamma kinazy fosfatydyloinozytolu (PIK3C2G). Białko to także indukuje COX-2 i następnie zwiększa stężenie PGE₂, która wpływa na apoptozę komórek nowotworowych. Kwas acetylosalicylowy i inne NLPZ oprócz inhibicji COX-2 mogą również zablokować całą ścieżkę sygnałową poprzez bezpośrednie działanie na PIK3, co stanowi kolejny pozytywny aspekt ich stosowania⁽²⁷⁾.

Analizując patofizjologię nowotworów jelita grubego wraz z podłożem genetycznym choroby, stwierdza się znaczny odsetek mutacji w obrębie genów *BRAF* i *KRAS* w komórkach nowotworowych jelita grubego⁽²⁸⁾. Są to onkogeny należące do rodziny kinaz białkowych aktywowanych mitogenami (MAPK), które mogą wpływać na zwiększenie ekspresji COX-2⁽²⁹⁾. Ze względu na powiązanie ścieżek sygnałowych związanych zarówno z MAPK, jak i z PIK3 można przypuszczać, że ocena statusu mutacji w obrębie wymienionych genów w komórkach nowotworowych może mieć znaczenie w oszacowaniu biologicznego efektu ASA w raku jelita grubego⁽³⁰⁾. Udowodniono, że pacjenci z zespołem Lyncha (mutacja w obrębie *BRAF* jako biomarker zespołu) mogą być kandydatami, dla których rekomendowane

będą codzienne niskie dawki aspiryny⁽³¹⁾. Następnym krokiem było badanie, które przeprowadzili Frouws i wsp., porównujące pacjentów z rozpoznaną chorobą nowotworową jelita grubego z dzikimi oraz zmutowanymi formami genów *BRAF* i *KRAS*, w którym dodatkowo podzielono ich na grupy osób zażywających małe dawki ASA i nieprzyjmujących tego leku⁽³²⁾. Porównując wyniki dotyczące umieralności wśród uczestników badania, dowiedziono, że tylko chorzy z nowotworem prezentującym dziki typ genu *BRAF* odnieśli korzyść z regularnego przyjmowania małych dawek ASA w postaci zmniejszonej umieralności, czego nie stwierdzono w grupie pacjentów ze zmutowanym wariantem *BRAF*. Nie uwidoczniło korelacji między statusem genetycznym w obrębie *KRAS* a odpowiedzią na terapię kwasem acetylosalicylowym. Dzięki pracy naukowców gen *BRAF* również może się stać w przyszłości markerem pomocnym w kwalifikacji pacjentów nowotworowych do włączenia kwasu acetylosalicylowego do terapii.

Biorąc pod uwagę nadmierną proliferację jako cechę wspólną zmian nowotworowych, można przypuszczać, że więcej litych nowotworów może wykazywać nadekspresję COX-2 lub charakteryzować się podobnymi mutacjami w genomie jak rak jelita grubego, a to mogłoby dowodzić przydatności aspiryny w leczeniu innych schorzeń onkologicznych. Obecnie badany jest wpływ kwasu acetylosalicylowego na takie nowotwory, jak rak piersi, prostaty, okolicy przełykowo-żołądkowej i jelita grubego⁽³³⁾. Wyniki mogą się okazać kluczowe dla ostatecznego ustalenia zasadności stosowania ASA w leczeniu chorób nowotworowych, która wciąż nie jest sprecyzowana.

PODSUMOWANIE

Jeśli weźmie się pod uwagę dużą liczbę osób potencjalnie kwalifikujących się do profilaktyki pierwotnej ze względów kardiologicznych, korzyści dla zdrowia publicznego mogą być wysokie. W niedalekiej przyszłości prawdopodobnie zostaną opracowane wyniki przytoczonych dużych badań nad zasadnością stosowania kwasu acetylosalicylowego w profilaktyce pierwszorzędowej chorób układu sercowo-naczyniowego w różnych grupach wiekowych. Możliwe, że rozwiążą one przynajmniej częściowo opisaną sporną kwestię przyjmowania tego leku. Stosowanie ASA w celach prewencji nowotworowej nie jest postępowaniem standardowym i wystarczająco potwierdzonym. Możliwe, że w przyszłości część osób będzie mogła wynieść z niego korzyści. Niemniej jednak stosując dany lek tylko w celach profilaktycznych, należy pamiętać o działaniach niepożądanych w postaci krwawień czy owrzodzeń przewodu pokarmowego i realnie ocenić, czy ryzyko ich wystąpienia nie jest zbyt wysokie w stosunku do stopnia zmniejszenia zapadalności na nowotwory.

Konflikt interesów

Autorzy nie zgłaszają żadnych finansowych ani osobistych powiązań z innymi osobami lub organizacjami, które mogłyby negatywnie wpłynąć na treść publikacji oraz rościć sobie prawo do tej publikacji.

Piśmiennictwo

- Vane JR, Botting RM: The mechanism of action of aspirin. *Thromb Res* 2003; 110: 255–258.
- Yeomans ND, Lanas AI, Talley NJ et al.: Prevalence and incidence of gastroduodenal ulcers during treatment with vascular protective doses of aspirin. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 22: 795–801.
- Penning-van Beest F, Erkens J, Petersen KU et al.: Main comediations associated with major bleeding during anticoagulant therapy with coumarins. *Eur J Clin Pharmacol* 2005; 61: 439–444.
- Yan KH, Lee LM, Hsieh MC et al.: Aspirin antagonizes the cytotoxic effect of methotrexate in lung cancer cells. *Oncol Rep* 2013; 30: 1497–1505.
- Maeda A, Tsuruoka S, Kanai Y et al.: Evaluation of the interaction between nonsteroidal anti-inflammatory drugs and methotrexate using human organic anion transporter 3-transfected cells. *Eur J Pharmacol* 2008; 596: 166–172.
- Mendis S, Puska P, Norrving B (eds.): *Global Atlas on Cardiovascular Disease Prevention and Control*. World Health Organization, Geneva 2011.
- Szóstka Wspólna Grupa Robocza Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego i innych towarzystw naukowych ds. prewencji sercowo-naczyniowej w praktyce klinicznej (złożona z przedstawicieli 10 towarzystw i zaproszonych ekspertów): Wytyczne ESC dotyczące prewencji chorób układu sercowo-naczyniowego w praktyce klinicznej w 2016 roku. *Kardiol Pol* 2016; 74: 821–936.
- Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration, Baigent C, Blackwell L, Collins R et al.: Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2009; 373: 1849–1860.
- Puhan MA, Yu T, Stegeman I et al.: Benefit-harm analysis and charts for individualized and preference-sensitive prevention: example of low dose aspirin for primary prevention of cardiovascular disease and cancer. *BMC Med* 2015; 13: 250.
- Bibbins-Domingo K; U.S. Preventive Services Task Force: Aspirin use for the primary prevention of cardiovascular disease and colorectal cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med* 2016; 164: 836–845.
- McNeil JJ, Woods RL, Nelson MR et al.: Baseline characteristics of participants in the ASPREE (ASpirin in Reducing Events in the Elderly) study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2017; 72: 1586–1593.
- De Berardis G, Sacco M, Evangelista V et al.: Aspirin and Simvastatin Combination for Cardiovascular Events Prevention Trial in Diabetes (ACCEPT-D): design of a randomized study of the efficacy of low-dose aspirin in the prevention of cardiovascular events in subjects with diabetes mellitus treated with statins. *Trials* 2007; 8: 21–32.
- Markowitz SD: Aspirin and colon cancer – targeting prevention? *N Engl J Med* 2007; 356: 2195–2198.
- Soumaoro LT, Uetake H, Higuchi T et al.: Cyclooxygenase-2 expression: a significant prognostic indicator for patients with colorectal cancer. *Clin Cancer Res* 2004; 10: 8465–8471.
- Chan AT, Ogino S, Fuchs CS: Aspirin use and survival after diagnosis of colorectal cancer. *JAMA* 2009; 302: 649–658.
- Bastiaannet E, Sampieri K, Dekkers OM et al.: Use of aspirin postdiagnosis improves survival for colon cancer patients. *Br J Cancer* 2012; 106: 1564–1570.
- Coghill AE, Newcomb PA, Campbell PT et al.: Prediagnostic non-steroidal anti-inflammatory drug use and survival after diagnosis of colorectal cancer. *Gut* 2011; 60: 491–498.
- Guillem-Llobat P, Dovizio M, Bruno A et al.: Aspirin prevents colorectal cancer metastasis in mice by splitting the crosstalk between platelets and tumor cells. *Oncotarget* 2016; 7: 32462–32477.
- Kalluri R, Weinberg RA: The basics of epithelial-mesenchymal transition. *J Clin Invest* 2009; 119: 1420–1428.
- Labelle M, Begum S, Hynes RO: Direct signalling between platelets and cancer cells induces an epithelial-mesenchymal-like transition and promotes metastasis. *Cancer Cell* 2011; 20: 576–590.
- Yang J, Mani SA, Donaher JL et al.: Twist, a master regulator of morphogenesis, plays an essential role in tumor metastasis. *Cell* 2004; 117: 927–939.
- Gay LJ, Felding-Habermann B: Contribution of platelets to tumour metastasis. *Nat Rev Cancer* 2011; 11: 123–134.
- Nan H, Hutter CM, Lin Y et al.: Association of aspirin and non-steroidal anti-inflammatory drug use with risk of colorectal cancer according to genetic variants. *JAMA* 2015; 313: 1133–1142.
- Prage EB, Pawelzik SC, Busenlehner LS et al.: Location of inhibitor binding sites in the human inducible prostaglandin E synthase, MPGES1. *Biochemistry* 2011; 50: 7684–7693.
- Morgenstern R, Zhang J, Johansson K: Microsomal glutathione transferase 1: mechanism and functional roles. *Drug Metab Rev* 2011; 43: 300–306.
- Castellone MD, Teramoto H, Gutkind JS: Cyclooxygenase-2 and colorectal cancer chemoprevention: the beta-catenin connection. *Cancer Res* 2006; 66: 11085–11088.
- Kaur J, Sanyal SN: PI3-kinase/Wnt association mediates COX-2/PGE₂ pathway to inhibit apoptosis in early stages of colon carcinogenesis: chemoprevention by diclofenac. *Tumour Biol* 2010; 31: 623–631.
- Reimers MS, Zeestraten EC, Kuppen PJ et al.: Biomarkers in precision therapy in colorectal cancer. *Gastroenterol Rep (Oxf)* 2013; 1: 166–183.
- Wagner EF, Nebreda AR: Signal integration by JNK and p38 MAPK pathways in cancer development. *Nat Rev Cancer* 2009; 9: 537–549.
- Barault L, Veyrie N, Jooste V et al.: Mutations in the RAS-MAPK, PI(3)K (phosphatidylinositol-3-OH kinase) signaling network correlate with poor survival in a population-based series of colon cancers. *Int J Cancer* 2008; 122: 2255–2259.
- Burn J, Mathers J, Bishop DT: Lynch syndrome: history, causes, diagnosis, treatment and prevention (CAPP2 trial). *Dig Dis* 2012; 30 Suppl 2: 39–47.
- Frouws MA, Reimers MS, Swets M et al.: The influence of BRAF and KRAS mutation status on the association between aspirin use and survival after colon cancer diagnosis. *PLoS One* 2017; 12: e0170775.
- Coyle C, Cafferty FH, Rowley S et al.; ADD-ASPIRIN Investigators: ADD-ASPIRIN: a phase III, double-blind, placebo controlled, randomised trial assessing the effects of aspirin on disease recurrence and survival after primary therapy in common non-metastatic solid tumours. *Contemp Clin Trials* 2016; 51: 56–64.