

Długotrwałe stosowanie kwasu acetylosalicylowego (ASA)

w dawce 100 mg może zwiększać ryzyko nowotworów

Long-lasting use of acetylsalicylic acid (ASA) in the dose 100 mg may increase developing certain cancers

dr n. farm. Krystyna Cegielska-Perun

Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Departament Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych

PDF www.lekwpolsce.pl

Streszczenie: Kwas acetylosalicylowy (ASA) jest powszechnie stosowanym lekiem w profilaktyce chorób sercowo-naczyniowych na świecie. W tym celu podawany jest w dawkach od 80 do 325 mg na dobę u dorosłych osób. Wśród najczęstszych działań niepożądanych ASA w tej dawce można wymienić powikłania krwotoczne. Wyniki ostatnio opublikowanego badania klinicznego ASPREE (*Aspirin in Reducing Events in the Elderly*) wykazały wzrost śmiertelności w grupie pacjentów w podeszłym wieku po ok. 5 latach przyjmowania ASA w dawce 100 mg w porównaniu z grupą otrzymującą placebo, a najczęstszą przyczyną zgonów były choroby nowotworowe.

Słowa kluczowe: kwas acetylosalicylowy, działanie niepożądane, nowotwór.

Abstract: Acetylsalicylic acid (ASA) is a widely used medicine in the prevention of cardiovascular diseases in the world. In this indication, ASA is administrated in the doses from 80 to 325 mg per day in adults. The most common side effect in the doses is increased risk of bleeding. The results of the last published clinical trial ASPREE (*Aspirin in Reducing Events in the Elderly*) have shown increased cancer related death in the older patients who received ASA in the dose 100 mg per day more than 5 years. **Keywords:** acetylsalicylic acid, adverse reaction, cancer.

» Wprowadzenie

Gdyby kwas acetylosalicylowy (ASA) został wynaleziony w XXI w., prawdopodobnie przedrejestracyjne badania kliniczne zostałyby zakończone wcześniej ze względu na działania niepożądane, które wywołuje ten lek. Do najczęstszych działań niepożądanych kwasu acetylosalicylowego można zaliczyć: uszkodzenia przewodu pokarmowego, nerek i wątroby, pokrzywkę, astmę, zespół Rey'a, zwiększenie ryzyka krwawień i krwotoków oraz wydłużenie czasu krzepnięcia [1,2].

To ostatnie działanie niepożądane (działanie antyagregacyjne) zostało wykorzystane w rejestracji nowego wskazania kwasu acetylosalicylowego w dawkach od 80 do 325 mg na dobę u dorosłych osób w chorobach sercowo-naczyniowych (działanie kardioprotekcyjne). Zastosowanie kwasu acetylosalicylowego w większych dawkach, czyli działanie przeciwbólowe, przeciwgorączkowe i przeciwzapalne, powinno być zastą-

pione przez inne, bardziej bezpieczne leki z grupy niesteroidowych leków przeciwbólowych, przeciwzapalnych i przeciwgorączkowych (NLPZ).

Kwas acetylosalicylowy (z łac. *Acidum acetylsalicylicum*; ASA) jest acetylowaną pochodną kwasu salicylowego. To produkt leczniczy o działaniu przeciwgorączkowym, przeciwzapalnym i słabym przeciwbólowym, należący do grupy NLPZ. Mechanizm działania przeciwgorączkowego, przeciwzapalnego, przeciwbólowego i antyagregacyjnego tego leku polega na hamowaniu w małych dawkach cyklooksygenazy typu 1 (COX-1), a w dużych dawkach nieselektywnie COX-1 i COX-2 [3].

Cyklooksygenazy to enzymy, które uczestniczą w przemianie kwasu arachidonowego do różnych substancji, w tym prostaglandyn, biorących udział w procesach ustrojowych. Wyróżniamy trzy rodzaje COX: COX-1 (konstytutywna), COX-2 (indukowana) oraz COX-3 (ośrodkowa). COX-1 pomaga w zachowaniu pewnej równowagi w orga-

nizmie, systematyczności procesów, formowaniu skrzepu i ochronie żołądka. COX-2 pojawia się w organizmie w ilościach ograniczonych, a jego ilość zwiększa się w stanach zapalnych. COX-3 występuje w ośrodkowym układzie nerwowym. Właśnie hamowanie COX-1 w płytkach krwi związane jest z działaniem antyagregacyjnym kwasu acetylosalicylowego w wyniku zmniejszenia produkcji tromboksanu A₂, jednego z czynników odpowiedzialnego za zlepianie trombocytów [3].

» Działanie kardioprotekcyjne kwasu acetylosalicylowego

W ostatnich latach zmienił się profil zastosowania kwasu acetylosalicylowego i jednym z wiodących wskazań tego produktu leczniczego było wykorzystywanie jego działanie kardioprotekcyjne w prewencji chorób sercowo-naczyniowych:

- w niestabilnej chorobie wieńcowej;
- w świeżym zawałe serca lub podejrzeniu świeżego zawału serca;
- w zapobieganiu powtórnemu zawałowi serca;
- w zapobieganiu powikłaniom zatorowo-zakrzepowym po zabiegach chirurgicznych lub interwencyjnych na naczyniach (np. przezskórna śródnaczyniowa angioplastyka wieńcowa, pomostowanie aortalno-wieńcowe, endarterektomia tętnicy szyjnej, zespolenie, „shunt”, tętniczko-żylny);
- w zapobieganiu napadom przejściowego niedokrwienia (TIA) i niedokrwiennego udaru mózgu u pacjentów z TIA;
- w zapobieganiu pierwszemu zawałowi serca u pacjentów z wieloma czynnikami ryzyka;
- w zapobieganiu zakrzepicy żył głębokich i zatorowi płuc u pacjentów długotrwale unieruchomionych, np. po dużych zabiegach chirurgicznych, jako uzupełnienie innych metod profilaktyki.

» Kwas acetylosalicylowy w chorobach nowotworowych

W ostatnim dziesięcioleciu ukazały się liczne publikacje, wykazujące właściwości przeciwnowotworowe ASA. W badaniu Rothwell i wsp. wy-

kazali, że długotrwałe (powyżej 5 lat), codzienne przyjmowanie ASA ma protekcyjne działanie przed zachorowaniem na nowotwory [4]. Dodatkowo, w fachowej literaturze można znaleźć również doniesienie opisujące zmniejszenie przerzutów u pacjentów z chorobą nowotworową, po przewlekłym stosowaniu ASA [5].

Z drugiej strony, wyniki badania ASPREE (*Aspirin in Reducing Events in the Elderly*), opublikowane ostatnio w czasopiśmie „The New England Journal of Medicine”, są przeciwstawne [6,7,8]. Badanie ASPREE było badaniem klinicznym, randomizowanym z podwójną ślepą próbą, przeprowadzonym u zdrowych ochotników w wieku podeszłym (bez chorób układu krążenia, demencji lub niepełnosprawności). Celem tego badania było sprawdzenie, czy codzienne stosowanie kwasu acetylosalicylowego w dawce 100 mg przedłuża okres życia w dobrym zdrowiu osób starszych. W badaniu wzięło udział 19114 osób (mediana wieku wynosiła 74 lata), wśród których 9525 otrzymywało kwas acetylosalicylowy w dawce 100 mg, tabletki dojelitowe, a 9589 osób – placebo. Wyniki badania wskazują, że długotrwałe stosowanie ASA (powyżej 5 lat) u zdrowych ochotników w wieku podeszłym nie przedłuża okresu życia w dobrym zdrowiu, ale prowadzi do zwiększenia ryzyka poważnych krwawień w porównaniu z grupą otrzymującą placebo [6,7]. Dodatkowo, przyjmowanie ASA w małych dawkach u osób starszych nie zmniejszało ryzyka chorób sercowo-naczyniowych w pierwotnej prewencji w porównaniu z grupą kontrolną, otrzymującą placebo [7]. W badaniu tym wykazano również wzrost śmiertelności w grupie pacjentów przyjmujących ASA po ok. 5 latach w porównaniu z grupą otrzymującą placebo, a najczęstszą przyczyną zgonów były choroby nowotworowe [8].

Na podstawie przedstawionych wyników badań trudno stwierdzić, który nowotwór występował najczęściej, jednakże śmiertelność z powodu nowotworów zaczyna stopniowo wzrastać po 3 latach systematycznego przyjmowania ASA w dawce kardioprotekcyjnej. Warto zwró-

cić uwagę, że autorzy publikacji porównali liczbę śmiertelnych przypadków z powodu nowotworów w ogólnej populacji pacjentów do liczby przypadków, które wystąpiły w populacji badanej. Na podstawie tych obserwacji można stwierdzić, że śmiertelność w ogólnej populacji była trzy razy większa w porównaniu z populacją badaną. Śmiertelność całkowita wynosiła 34.9 przypadki na 1000 pacjento-lat w ogólnej populacji, w porównaniu z 11.1 przypadków na 1000 pacjento-lat w populacji badanej. Śmiertelność związana z nowotworem wynosiła 10.5 przypadków na 1000 pacjento-lat w ogólnej populacji, w porównaniu z 5.1 przypadków na 1000 pacjento-lat w populacji badanej [6].

Według amerykańskich wytycznych z 2016 r. małe dawki ASA są zalecane w pierwotnej prewencji chorób sercowo-naczyniowych, a także w profilaktyce nowotworów jelita grubego u pacjentów po 50. r.ż. z wysokim ryzykiem zawału serca i udaru oraz małym ryzykiem wystąpienia powikłań krwotocznych [9]. Natomiast wytyczne europejskie z 2016 r. oraz polskie rekomendacje dotyczące profilaktyki chorób sercowo-naczyniowych z 2018 r. nie zalecają stosowania kwasu acetylosalicylowego oraz innych leków przeciwplatekcyjnych w pierwotnej prewencji chorób sercowo-naczyniowych, ze względu na podwyższone ryzyko wystąpienia poważnego krwawienia [10,11].

» Podsumowanie

W niniejszej publikacji opisano ostatnio opublikowane wyniki badania ASPREE (*Aspirin in Reducing Events in the Elderly*), w którym wykazano, że długotrwałe (powyżej 5 lat) stosowanie kwasu acetylosalicylowego u zdrowych ochotników w wieku podeszłym zwiększało śmiertelność pacjentów, a najczęstszą przyczyną zgonów były choroby nowotworowe. Wyniki tego badania należy interpretować ostrożnie. Jednocześnie niezbędna jest dalsza ocena informacji dotyczącej bezpieczeństwa stosowania ASA w dawce kardioprotekcyjnej, a także ustalenie mechanizmu rozwoju nowotworów przy długotrwałym stosowaniu ASA.

Piśmiennictwo:

1. Basic and clinical pharmacology. Pod red. Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ. Mc Graw Hill-Medical, 12. wydanie. 2012; 636-640.
2. Charakterystyka Produktu Leczniczego, Aspirin, 500 mg, tabletki powlekane (ostatnia modyfikacja 20.11.2018).
3. Farmakodynamika; podręcznik dla studentów farmacji. Pod red. Janiec W, Krupińska J. PZWL. Warszawa 2002; 797-802.
4. Rothwell PM, Fowkes FG, Belch JF, Ogawa H, Warlow CP, Meade TW. Effect of daily aspirin on long-term risk of death due to cancer: analysis of individual patient data from randomised trials. *Lancet*. 2011 Jan 1;377(9759):31-41.
5. Rothwell PM, Wilson M, Price JF, Belch JF, Meade TW, Mehta Z. Effect of daily aspirin on risk of cancer metastasis: a study of incident cancers during randomised controlled trials. *Lancet*. 2012 Apr 28;379(9826):1591-601.
6. McNeil JJ et al. Effect of Aspirin on Disability-free Survival in the Healthy Elderly. *N Engl J Med*. 2018 Sep 16. [Epub ahead of print].
7. McNeil JJ et al. Effect of Aspirin on Cardiovascular Events and Bleeding in the Healthy Elderly. *N Engl J Med*. 2018 Sep 16. [Epub ahead of print].
8. McNeil JJ et al. Effect of Aspirin on All-Cause Mortality in the Healthy Elderly. *N Engl J Med*. 2018 Sep 16. [Epub ahead of print].
9. American Cancer Society, U.S. Preventive Services Task Force (USPSTF)(https://www.cancer.org/latest-news/aspirin-and-cancer-prevention-what-the-research-really-shows.html?_
10. Piepoli M, Hoes A, Agewall S. i wsp. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. *Eur Heart J*. 2016;37(29):2315-2381.
11. Jankowski P. Zasady profilaktyki chorób układu krążenia w roku 2018. *Kardiologia Inwazyjna*. 2017;5(12):42-48.

dr n. farm. Krystyna Cegielska-Perun
krystyna.cegielska-perun@urpl.gov.pl
Nadesłano: 04.09.2019; Copyright® Medyk Sp. z o.o.