

# Wielokierunkowe działanie kwasu acetylosalicylowego

## Multidirectional effect of acetylsalicylic acid

lek. Grzegorz Liczner

■ **Słowa kluczowe:** kwas acetylosalicylowy (ASA), cyklooksygenaza (COX), efekt pleiotropowy, choroba Kawasaki.

■ **Keywords:** acetylsalicylic acid (ASA), cyclooxygenase (COX), pleiotropic effect, Kawasaki disease.

■ **Abstract:** Acetylsalicylic acid (ASA) is one of the oldest drugs which, despite proven side effects, has proven irreplaceable in modern medicine. In addition to its antipyretic, analgesic and anti-inflammatory effects, it exhibits a number of other dose-dependent beneficial properties, including the well-known anti-platelet effect. Many years of use of acetylsalicylic acid in people with ischemic heart disease have revealed, inter alia, its anti-cancer and anti-proliferative properties, thanks to which it constantly attracts the interest of both physicians and scientists. Intensive research on the multidirectional effects of acetylsalicylic acid has expanded the indications for its use. In addition to cardiology, it can also be applied in the treatment of rheumatic and inflammatory diseases and cancer prevention.

### ■ Wprowadzenie

Informacje o właściwościach leczniczych salicylanów, które pochodzą z wielu źródeł historycznych z okresu starożytnego, dotyczą przede wszystkim efektu przeciwbólowego kory lub liści wierzby. Sumeryjskie kamienne tablice z ok. 2000 r. p.n.e. oraz egipskie zwoje (Papyrus Ebersa) z ok. 1550 r. p.n.e. należą do najstarszych wzmianek świadczących o znajomości zalet salicylanów. Ekstrakt z wierzby w celach leczniczych zalecali m.in.: Hipokrates, Celsus, Pliniusz Starszy, Pedanios Dioskurydes oraz Galen [1]. Wiadomości o salicylanach uległy zmianom z początkiem XIX w. W 1828 r. niemiecki profesor farmacji Johann Andreas Buchner wyizolował z kory wierzby kryształ salicyny, będącej połączeniem saligeniny z glukozą [2]. 10 lat później Włoch Raffaele Piria otrzymał poprzez hydrolizę salicyny i utlenianie saligeniny dużo skuteczniejszy kwas salicylowy [3]. Kwas acetylosalicylowy w formie salicylanu sodu otrzymał jako pierwszy w 1853 r. francuski chemik Charles Frédéric

Gerhardt [4]. Jego badania kontynuował H. von Gilm, który w 1859 r. otrzymał acetylową pochodną kwasu salicylowego w formie krystalicznej [5]. Natomiast A. Schröder, A. Prinzhorn oraz K. Kraut w 1869 r. ustalili, że wspólnym produktem acetylacji zarówno salicylanu sodu, jak i kwasu salicylowego jest kwas acetylosalicylowy [6]. W 1897 r. Felix Hoffman opracował na potrzeby przedsiębiorstwa chemicznego *Friedrich Bayer & Co* metodę produkcji kwasu acetylosalicylowego w formie nadającej się do stosowania farmaceutycznego, nadając jej nazwę *Aspirin*. **Był to pierwszy lek uzyskany syntetycznie, co dało początek przemysłowi farmaceutycznemu.** Doniesienia na temat korzystnego wpływu ASA na układ sercowo-naczyniowy pojawiły się dopiero w 1950 r. Lawrence L. Craven postulował wówczas przeciwpłytkowe działanie aspiryny na podstawie obserwacji pacjentów przyjmujących ASA jako środek przeciwbólowy, u których dochodziło do częstszych krwawień niż u osób zdrowych [7].

## ■ Mechanizm działania ASA

Kwas acetylosalicylowy pod względem chemicznym jest acetylową pochodną kwasu salicylowego i należy do grupy niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ). Wykazuje zależne od dawki działania: **przeciwgorączkowe, przeciwbólowe, przeciwzapalne, antyagregacyjne bądź przeciwzakrzepowe, hamujące lub nasilające wydalanie kwasu moczowego z moczem.**

Podstawowym mechanizmem działania ASA jest hamowanie aktywności różnych izoform syntazy prostaglandyny H, zwanej również cyklooksygenazą, a w konsekwencji tworzenia się prostaglandyn, które biorą udział w reakcji zapalnej, przewodzeniu bodźców bólowych oraz powstawaniu gorączki. Cyklooksygenaza katalizuje reakcję utleniania kwasu arachidonowego do cyklicznych nadtlenków prostaglandyn ( $PGG_2$ ,  $PGH_2$ ), które są źródłem proagregacyjnego tromboksanu w płytkach krwi ( $TXA_2$ ), rozszerzającej naczynia prostacykliny w śródbłonku ( $PGI_2$ ) oraz działających ochronnie prostaglandyn w żołądku ( $PGE_2$ ) [8].

COX-1 (konstytutywna) ulega ekspresji na błonach retikulum endoplazmatycznego wszystkich komórek, w tym płytek krwi, komórek błony śluzowej żołądka, nabłonka nerek i ściany naczyniowej. Zahamowanie wytwarzania  $TXA_2$  przez COX-1 oprócz tego, że uniemożliwia aktywację trombocytów i skurcz naczyń, ogranicza także degranulację płytek krwi, a w konsekwencji uwalnianie proagregacyjnych czynników wzrostu i cytokin. Zahamowanie produkcji  $PGI_2$  nie ma zaś większego znaczenia klinicznego, gdyż śródbłonek naczyń wykazuje, w przeciwieństwie do pozbawionych jądra komórkowego trombocytów, zdolność do odnawiania puli enzymatycznej cyklooksygenazy. Z kolei izoforma COX-2 (indukowalna) występuje głównie na komórkach śródbłonka, gdzie ulega aktywacji pod wpływem cytokin zapalnych oraz czynników wzrostowych. Wszystkie leki z grupy NLPZ z wyjątkiem ASA są odwracalnymi inhibitorami cyklooksygenazy.

Kwas acetylosalicylowy poprzez acetylację seryny w centrum aktywnym (Ser 530 w COX-1 i Ser 516 w COX-2) nieodwracalnie inaktywuje oba enzymy (uniemożliwia ich połączenie z kwasem arachidonowym). Powinowactwo ASA do COX-1 jest 170-krotnie większe niż do COX-2 [9].

Wybiórczość wobec COX-1 oraz nieodwracalność działania ASA warunkują silny i długotrwały efekt przeciwpłytkowy tego leku. W praktyce stosowanie niskich dawek ASA pozwala osiągnąć efekt przeciwpłytkowy, ale nie przeciwzapalny. Przywrócenie funkcji hemostatycznej płytek krwi jest możliwe jedynie poprzez odnowienie populacji trombocytów, pod warunkiem, że nie będą poddane działaniu ASA. Po przyjęciu pojedynczej dawki ASA aktywność COX w puli płytek odnawia się o ok. 10% dziennie w wyniku ich wymiany [10]. Stosowanie ASA w wysokich dawkach, oprócz oczekiwanego efektu przeciwzapalnego, ujawnia także **działanie przeciwkrzepliwe**, które wynika głównie z zahamowania tworzenia trombiny oraz nasilenia fibrynolizy [11]. Traktowane jest jako jedno z najpoważniejszych działań niepożądanych tego leku. Najczęściej przybiera ono postać krwawień z przewodu pokarmowego, choć obserwowano także krwawienia z dziąseł, nosa, dróg moczowych oraz do ośrodkowego układu nerwowego. Częstość tego ostatniego szacowana jest na 1:1000 pacjentów leczonych ASA przez 3 lata [12].

## ■ Metabolizm

Kwas acetylosalicylowy szybko wchłania się z górnego odcinka przewodu pokarmowego (częściowo z żołądka, większość w jelicie cienkim). Początek działania zauważalny jest po 15-30 minutach od zażycia, efekt przeciwpłytkowy pojawia się zwykle po upływie 60 minut. Maksymalne działanie leku pojawia się 4-6 godzin od przyjęcia. Okres półtrwania ASA w osoczu wynosi około 20 minut, przy czym 90% leku wiąże się z białkami osocza. Ponieważ płytki krwi pozbawione są jądra komórkowego



# Acard<sup>®</sup>

Acidum acetylsalicylicum



## WYBIERAM ACARD Z POTRZEBY SERCA!



Każde opakowanie leku Acard to **5 gr** na ratujące życie programy Fundacji Rozwoju Kardiologii im. prof. Zbigniewa Religi.

# Acard®

Acidum acetylsalicylicum

**Acard (Acidum acetylsalicylicum). Skład i postać:** Każda tabletki dojelitowa zawiera 75 mg kwasu acetylosalicylowego. **Wskazania:** Choroba niedokrwienna serca oraz wszelkie sytuacje kliniczne, w których celowe jest hamowanie agregacji płytek krwi: zapobieganie zawałowi serca u osób dużego ryzyka, świeży zawał serca lub podejrzenie świeżego zawału serca, niestabilna choroba wieńcowa, prewencja wtórna u osób po przebytym zawałowi serca, stan po wszczepieniu pomostów aortalno-wieńcowych, angioplastyce wieńcowej, zapobieganie napadom przejściowego niedokrwienia mózgu (TIA) i niedokrwiennego udaru mózgu u pacjentów z TIA, po przebytym udarze niedokrwinnym mózgu u pacjentów z TIA, u osób z zarostową miażdżycą tętnic obwodowych, zapobieganie zakrzepicy naczyń wieńcowych u pacjentów z mnogimi czynnikami ryzyka, zapobieganie zakrzepicy żyłnej i zatworowi płuc u pacjentów długotrwale unieruchomionych, np. po dużych zabiegach chirurgicznych jako uzupełnienie innych sposobów profilaktyki. **Dawkowanie i sposób podawania:** Podanie doustne. Tabletki dojelitowe produktu Acard ma otoczkę i nie rozpada się w żołądku, przez co zmniejsza się drażniące działanie kwasu acetylosalicylowego na błonę śluzową żołądka. Tabletki dojelitowe należy przyjmować po posiłku – połykać w całości. Uwaga: w świeżym zawałowi serca lub podejrzeniu świeżego zawału serca tabletki dojelitowe mogą być stosowane, gdy nie jest dostępny kwas acetylosalicylowy w tabletkach nieopolekanych. W takim przypadku tabletki dojelitowe należy bardzo dokładnie rozgryźć, aby uzyskać szybkie wchłanianie. Zapobieganie zawałowi serca u osób dużego ryzyka: zwykle 1 tabletki dojelitowa (75 mg) na dobę. Świeży zawał serca lub podejrzenie świeżego zawału serca: jednorazowo 4 tabletki dojelitowe 75 mg (300 mg). Tabletki dojelitowe należy bardzo dokładnie rozgryźć, aby uzyskać szybkie wchłanianie. Niestabilna choroba wieńcowa, prewencja wtórna u osób po przebytym zawałowi serca: zwykle 1 tabletki dojelitowa (75 mg) na dobę. Stan po wszczepieniu pomostów aortalno-wieńcowych, angioplastyce wieńcowej: zwykle 1 tabletki dojelitowa (75 mg) na dobę. Zapobieganie napadom przejściowego niedokrwienia mózgu (TIA) i niedokrwiennego udaru mózgu u pacjentów z TIA: zwykle 1 tabletki dojelitowa (75 mg) na dobę. Po przebytym udarze niedokrwinnym mózgu u pacjentów z TIA: 1 tabletki dojelitowa (75 mg) na dobę. U osób z zarostową miażdżycą tętnic obwodowych: zwykle 1 tabletki dojelitowa (75 mg) na dobę. Zapobieganie zakrzepicy naczyń wieńcowych u pacjentów z mnogimi czynnikami ryzyka: zalecana dawka dobową: 1 do 2 tabletek dojelitowych (75 mg do 150 mg). Zapobieganie zakrzepicy żyłnej i zatworowi płuc u pacjentów długotrwale unieruchomionych, np. po dużych zabiegach chirurgicznych jako uzupełnienie innych sposobów profilaktyki: 1 do 2 tabletek dojelitowych (75 mg do 150 mg) na dobę. **Przeciwwskazania:** Produktu Acard nie należy stosować: w przypadku nadwrażliwości na substancję czynną – kwas acetylosalicylowy, inne salicylany lub na którąkolwiek substancję pomocniczą leku; u pacjentów ze skazą krwotoczną, u pacjentów z czynną chorobą wrzodową żołądka i (lub) dwunastnicy; u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek; u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby; u pacjentów z napadami tzw. astmy aspirynowej w wywiadzie, wywołanymi podaniem salicylanów lub substancji o podobnym działaniu, szczególnie niesteroidowych leków przeciwzapalnych; jednocześnie z metotreksatem w dawkach 15 mg na tydzień lub większych; w ostatnim trymestrze ciąży; u dzieci w wieku do 12 lat w przebiegu infekcji wirusowej ze względu na ryzyko wystąpienia zespołu Reye'a – rzadko występującej, ale ciężkiej choroby powodującej uszkodzenie wątroby i mózgu. **Ostrzeżenia i zalecane środki ostrożności:** Znaczna część podanych poniżej ostrzeżeń i środków ostrożności dotyczy kwasu acetylosalicylowego stosowanego w dawkach konwencjonalnych, tj. od 1 g do 3 g na dobę i wystąpienie tych reakcji jest mało prawdopodobne przy stosowaniu małych dawek produktu. Kwas acetylosalicylowy należy stosować ostrożnie: w pierwszym i drugim trymestrze ciąży, w okresie karmienia piersią, w przypadku nadwrażliwości na niesteroidowe leki przeciwzapalne i przeciwreumatyczne lub inne substancje alergizujące, podczas jednoczesnego stosowania leków przeciwzakrzepowych, podczas jednoczesnego stosowania ibuprofenu, który może wpływać na działanie antyagregacyjne kwasu acetylosalicylowego, u pacjentów z zaburzoną czynnością wątroby lub nerek, u pacjentów z chorobą wrzodową lub krwawieniami z przewodu pokarmowego w wywiadzie, u pacjentów z niedoborem dehydrogenazy glukozo-6-fosforanowej. Kwas acetylosalicylowy może być stosowany u pacjentów z nadwrażliwością na niesteroidowe leki przeciwzapalne lub inne substancje alergizujące wyłącznie po rozważeniu stosunku ryzyka do korzyści. Kwas acetylosalicylowy może powodować skurcz oskrzeli i wywoływać napady astmy lub inne reakcje nadwrażliwości. Czynniki ryzyka obejmują: astmę oskrzelową, przewlekłe choroby układu oddechowego, katar sienny z polipami błony śluzowej nosa. Ostrzeżenie to odnosi się także do pacjentów wykazujących reakcje alergiczne (np. odczyn skórny, świąd, pokrzywka) na inne substancje. U pacjentów ze zwiększoną skłonnością do krwawień (hemofilia, niedobór witaminy K), przyjmujących leki przeciwzakrzepowe (np. pochodne kumaryny lub heparyny – z wyjątkiem leczenia heparyną w małych dawkach) zastosowanie kwasu acetylosalicylowego należy rozważyć, uwzględniając stosunek ryzyka do korzyści. Kwas acetylosalicylowy należy stosować ostrożnie u pacjentów z zaburzoną czynnością wątroby lub nerek. Należy rozważyć stosowanie produktu leczniczego u pacjentów, u których w wywiadzie stwierdzono owrzodzenie żołądka i (lub) dwunastnicy, ponieważ może się uczynić choroba wrzodowa oraz mogą wystąpić krwawienia z przewodu pokarmowego. Kwas acetylosalicylowy, ze względu na działanie antyagregacyjne, może powodować wydłużenie czasu krwawienia podczas lub po zabiegach chirurgicznych (włącznie z niewielkimi zabiegami, np. ekstrakcją zęba). Nie należy podawać kwasu acetylosalicylowego na 5 dni przed planowanym zabiegami chirurgicznymi, zwłaszcza okulistycznymi i otologicznymi. Kwas acetylosalicylowy, nawet w małych dawkach, hamuje wydalanie kwasu moczowego. U pacjentów ze zmniejszonym wydalaniem kwasu moczowego produkt leczniczy może wywołać napad dny moczanowej. Produkt zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy produkt uznaje się za „wolny od sodu”. **Działania niepożądane:** Poniżej przedstawiono działania niepożądane związane ze stosowaniem kwasu acetylosalicylowego: Zaburzenia żołądka i jelit. Często: objawy niestrawności (zgaga, nudności, wymioty) i bóle brzucha. Rzadko: stany zapalne żołądka i jelit, choroba wrzodowa żołądka i (lub) dwunastnicy bardzo rzadko prowadzące do krwotoków i perforacji charakteryzujące się odpowiednimi objawami klinicznymi i wynikami badań laboratoryjnych. Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych. Rzadko: przemijające zaburzenia czynności wątroby ze zwiększeniem aktywności aminotransferaz. Zaburzenia układu nerwowego. Zawroty głowy i szumy uszne, będące zazwyczaj objawami przedawkowania. Zaburzenia krwi i układu chłonnego. Zwiększone ryzyko krwawień, wydłużenie czasu krwawienia. Obserwowano krwawienia takie jak: krwotok okołoperacyjny, krwiaki, krwawienie z nosa, krwawienia z dróg moczowo-płciowych, krwawienia z dziąseł. Rzadko lub bardzo rzadko raportowano poważne krwawienia takie jak: krwotok z przewodu pokarmowego, krwotok mózgowy (szczególnie u pacjentów z niekontrolowanym nadciśnieniem tętniczym i (lub) podczas równoczesnego podawania leków hemostatycznych), które w pojedynczych przypadkach mogą potencjalnie zagrażać życiu. Krwotok może prowadzić do ostrej lub przewlekłej niedokrwistości w wyniku krwotoku i (lub) niedokrwistości z niedoboru żelaza (na przykład w wyniku utajonych mikrokrwawień) z odpowiednimi objawami laboratoryjnymi i klinicznymi, takimi jak osłabienie, bledność, hypoperfuzja. Zaburzenia układu immunologicznego. Reakcje nadwrażliwości z odpowiednimi objawami laboratoryjnymi i klinicznymi, w tym: astma, odczyn skórny, wysypka, pokrzywka, obrzęk, świąd, zaburzenia serca i układu oddechowego. Bardzo rzadko: ciężkie reakcje alergiczne włączając wstrząs anafilaktyczny. Zaburzenia nerek i dróg moczowych. Bardzo rzadko: zaburzenia czynności nerek. Zaburzenia metabolizmu i odżywiania. Bardzo rzadko: hipoglikemia. Zgłaszanie podejrzanych działań niepożądanych. Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych; Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa; tel.: +48 22 49 21 301; faks: +48 22 49 21 309; e-mail: ndl@urpl.gov.pl. Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu. **Podmiot odpowiedzialny:** Polfa Warszawa S.A. Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu nr R/6725 wydane przez MZ. Dodatkowych informacji o leku udziela: Polpharma Biuro Handlowe Sp. z o.o., ul. Bobrowiecka 6, 00-728 Warszawa, tel.: +48 22 364 61 00; faks: +48 22 364 61 02. www.polpharma.pl. Lek wydawany bez recepty, ChPL: 2020.03.13

Polpharma Biuro Handlowe Sp. z o.o.  
ul. Bobrowiecka 6, 00-728 Warszawa  
tel.: +48 22 364 61 00, faxa: +48 22 364 61 02  
www.polpharma.pl



Polfa Warszawa S.A. GRUPA





i nie mogą wytwarzać COX, czas antyagregacyjnego działania ASA staje się równy czasowi ich przeżycia (ok. 7-10 dni) [13].

Metabolizm kwasu acetylosalicylowego odbywa się częściowo w ścianie jelit, krwinkach czerwonych oraz wątrobie, gdzie przekształcaony jest na drodze hydrolizy z udziałem esteraz do kwasu salicylowego, a w dalszej kolejności ulega hydroksylacji lub sprzęganiu z kwasem glukuronowym bądź glicyną. Większość ASA wydalana jest jednak w postaci niezmienionej przez nerki na drodze czynnego transportu kanalikowego, przez który odbywa się także wydzielanie i wchłanianie zwrotne kwasu moczowego. Biorąc pod uwagę budowę chemiczną ASA i jego nerkowy metabolizm, pH moczu będzie obok wydolności nerek jednym z najważniejszych czynników wpływających na szybkość eliminacji tego leku z organizmu. W konsekwencji zakwaszenie moczu zmniejsza wydzielanie salicylanów, alkalizacja zwiększa natomiast ich klirens nerkowy [14]. **Duże dawki ASA (> 3 g) działają urykozurycznie**, co wynika z przewagi blokady zwrotnego wchłaniania kwasu moczowego nad jego cewkowym wydzielaniem. **Małe dawki kwasu acetylosalicylowego (< 325 mg/dobę) hamują cewkowe wydalanie kwasu moczowego** (blokowanie jego wydzielania do przesącza pierwotnego), czego efektem może być napad dny moczanowej. Do hiperurykემii prowadzi także przyjmowanie diuretyków tiazydowych [15].

## ■ Zastosowanie

Kwas acetylosalicylowy należy do najstarszych i najpopularniejszych leków w medycynie. Stanowi fundament **terapii przeciwplatekowej**, stosowanej w prewencji wtórnej chorób układu sercowo-naczyniowego oraz w zapobieganiu powikłań zakrzepowo-zatorowych u pacjentów z grup ryzyka. Interesujący jest fakt, że ASA jest nadal stosowany, mimo pojawienia się na rynku nowych leków przeciwplatekowych i przeciwkrzepliwych, których działanie koncertuje się na

wybiórczym hamowaniu osoczowych czynników krzepnięcia krwi. Skuteczność ASA w prewencji pierwotnej chorób układu sercowo-naczyniowego jest niewielka na tle poważnych działań niepożądanych (krwawienia), pojawiających się w trakcie przewlekłego przyjmowania leku, co potwierdzają liczne badania kliniczne. **Profilaktyczne przyjmowanie kwasu acetylosalicylowego** obejmuje w świetle najnowszych doniesień osoby z niepodważalnymi czynnikami ryzyka powikłań zakrzepowych miażdżycy. Jednoznaczne korzyści z przewlekłego zażywania ASA przez osoby po przebytym zawale serca lub udarze niedokrwinnym mózgu oraz ze współistniejącą miażdżycą tętnic obwodowych podkreślają wytyczne Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC, European Society of Cardiology) [16].

Kwas acetylosalicylowy jest stosunkowo tanim i powszechnym lekiem w porównaniu z kłopidogrelem czy tikagrelomem. W dużej mierze aspekt finansowy decyduje o wyborze ASA jako leku pierwszego rzutu w terapii przeciwplatekowej, szczególnie u osób w wieku emerytalnym. Rezygnacja z ASA wynika najczęściej z nietolerancji (astma aspirynozależna) lub oporności na działanie kwasu acetylosalicylowego (braku adekwatnej odpowiedzi klinicznej lub farmakologicznej na standardowe dawki leku). Do głównych przeciwwskazań do stosowania ASA należą: stany zapalne lub krwawienia z przewodu pokarmowego, w tym choroba wrzodowa żołądka i dwunastnicy.

**Pozakardiologiczne** przyjmowanie ASA ma najczęściej charakter doraźny i obejmuje przeciwzapalne, przeciwbólowe oraz przeciwgorączkowe mechanizmy działania leku. Powyższe efekty uzyskuje się przy dawkach znacznie wyższych (500–1000 mg) niż stosowanych ze wskazań kardiologicznych (75–100 mg). Kwas acetylosalicylowy łagodzi bóle głowy, zębów oraz dolegliwości bólowe pochodzące z mięśni i tkanek okołostawowych w chorobach reumatycznych, gośćcu oraz chorobie Reitera [17].

**Działanie przeciwnowotworowe** kwasu acetylosalicylowego jest obecnie przedmiotem wielu badań eksperymentalnych i klinicznych. Postuluje się indukcję apoptozy komórek nowotworowych, hamowanie angiogenezy oraz zwiększenie komórkowej odpowiedzi immunologicznej przez ASA [18]. Przeciwnowotworowe działanie leku może wynikać także z hamowania COX-1 i COX-2 oraz silnego efektu przeciwplatekowego. Zmiany w środowisku tkanki nowotworowej, wywołane spadkiem aktywacji płytek krwi i stężenia prostaglandyn, blokują wczesne etapy karcynogenezy, szczególnie w obrębie jelita grubego [19,20]. W badaniach na pacjentach stosujących przewlekle ASA potwierdzono jego właściwości przeciwnowotworowe, szczególnie wobec komórek raka jelita grubego, piersi, jajników, płuc oraz prostaty, które często wykazują nadekspresję COX-1 i COX-2 [21,22]. Zdolność ASA do hamowania aktywności aromatazy – enzymu odpowiedzialnego za przekształcanie androgenów do estrogenów w tkankach obwodowych, w tym nowotworowych, została wykorzystana w profilaktyce hormonozależnych typów raka piersi. Punktem uchwytu jest produkowana przez COX-1 prostaglandyna PGE<sub>2</sub>, która okazała się jednym z regulatorów aromatazy. Bardia i wsp. w swoich obserwacjach na 26 580 kobietach przyjmujących ASA zauważyli redukcję raka piersi o 20% [23].

Istnieją także doniesienia na temat korzystnego wpływu kwasu acetylosalicylowego na **gęstość mineralną kości** (BMD, *Bone Mineral Density*). Badania Bauera i wsp. przeprowadzone na 7786 kobietach powyżej 65. r.ż., które zażywały przewlekle ASA przez 12 miesięcy, wskazują na prawie 6% wzrost wskaźnika BMD biodra i kręgosłupa [24]. Ponadto ASA zmniejsza tempo replikacji **wirusa HIV** wskutek blokowania transkrypcyjnego czynnika jądrowego NF-κB (*nuclear factor κB*). Nadmierną ekspresję NF κB obserwuje się także na komórkach wielu nowotworów limfoproliferacyjnych [25].

Wyjątkowym wskazaniem do stosowania kwasu acetylosalicylowego jest **choroba Kawasaki** – typ ostrego zapalenia naczyń krwionośnych, który wywołany jest przez naciek komórek układu odpornościowego. Etiologia tego schorzenia pozostaje nadal nieznaną. Podejrzewa się genetyczną predyspozycję do nadmiernej odpowiedzi immunologicznej na czynnik zakaźny pochodzenia bakteryjnego lub wirusowego. Choroba pojawia się nagle, zazwyczaj po niedawno przebytej infekcji górnych dróg oddechowych. Niewłaściwie leczona prowadzi do trwałego uszkodzenia naczyń z tętniakowatym poszerzeniem ich światła, szczególnie naczyń wieńcowych. Zróżnicowane objawy kliniczne pozwalają podzielić przebieg choroby na 3 fazy: ostrą, podostrą i okres zdrowienia. Do zajęcia serca dochodzi najczęściej w fazie ostrej choroby Kawasaki. Wówczas pojawia się może zapalenie mięśnia sercowego lub niewydolność krążenia.

Leczenie skoncentrowane jest przede wszystkim na zmniejszeniu nasilenia objawów i ograniczeniu powikłań choroby. ASA podawany jest początkowo (pierwsze 48-72 godziny) w wysokich dawkach, które mają na celu opóźnienie gorączki oraz ograniczenie stanu zapalnego. Po ustąpieniu gorączki i poprawie stanu ogólnego dziecka dawka redukowana jest do 75-100 mg, co zapewnia efekt przeciwplatekowy, zapobiegający powstawaniu zakrzepów wewnątrz tętniaków tętnic wieńcowych. Długość leczenia przeciwplatekowego uzależniona jest od zaawansowania zmian w naczyniach wieńcowych. U dzieci z chorobą Kawasaki bez zajęcia naczyń wieńcowych trwa zwykle 6-8 tygodni, w przypadku małego lub średniego tętniaka tętnicy wieńcowej – do czasu cofnięcia się tętniaka. Obecność dużego tętniaka lub zwężenia tętnicy wieńcowej wymaga długotrwałego leczenia przeciwplatekowego.

Niekorzystnym zjawiskiem u dzieci przyjmujących ASA jest zespół Rey'a, który objawia się hipoglikemią, encefalopatią oraz stłuszczenio-

wym zapaleniem wątroby. Z tego powodu kwas acetylosalicylowy został zarejestrowany u dzieci wyłącznie do leczenia choroby Kawasaki [26,27].

## Podsumowanie

Kwas acetylosalicylowy zawdzięcza swoją popularność wielokierunkowym mechanizmom działania. Przedstawione zastosowanie ASA świadczy o efekcie plejotropowym tego leku. Wskazania kardiologiczne do przyjmowania kwasu acetylosalicylowego pozostają w świetle najnowszych badań niepodważalne, inne wymagają jednak dalszych wyjaśnień, przede wszystkim rozważenia korzyści płynących z przewlekłego stosowania leku oraz oceny ryzyka działań niepożądanych dla pacjenta. © P

lek. Grzegorz Liczner  
licznergrzegorz@gmail.com  
Nadesłano: 08-02-2021

## Piśmiennictwo:

- Montinari MR, Sergio Minelli S, De Caterina R. The first 3500 years of aspirin history from its roots – A concise summary *Vascul Pharmacol.* 2019;113:1-8.
- Johann Andreas Buchner JA. Allgemeine Deutsche Biographie (ADB). T. 3. Lipsk: Duncker & Humblot, 1876; s. 487.(niem.)
- Olivier Lafont O. Du saule à l'aspirine. *Revue d'Histoire de la Pharmacie, Année.* 2007;354:209-216.
- Gerhardt C. Untersuchungen über die wasserfreien organischen Säure. *Annalen der Chemie und Pharmacie.* 1853;87:149-179.
- von Gilm H. Acetylderivate der Phloretin- und Salicylsäure. *Annalen der Chemie und Pharmacie.* 1859;112(2):180-185.
- Schröder A, Prinzhorn A, Kraut K. Über Salicylverbindungen. *Annalen der Chemie und Pharmacie.* 1869;150(1):1-20.
- Craven L. Acetylsalicylic acid, possible preventive of coronary thrombosis. *Ann. West. Med. Surg.* 1950;4:95.
- Ricciotti E, FitzGerald GA. Prostaglandins and Inflammation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2011;31(5):986-1000.
- Vane JR, Botting RM. The mechanism of action of aspirin. *Thromb Res.* 2003;15;110(5-6):255-258.
- Schrör K. Aspirin and platelets: the antiplatelet action of aspirin and its role in thrombosis treatment and prophylaxis. *Semin Thromb Hemost.* 1997;23(4):349-356.
- Björnsson TD, Schneider DE, Berger H Jr. Aspirin acetylates fibrinogen and enhances fibrinolysis. Fibrinolytic effect is independent of changes in plasminogen activator levels. *J Pharmacol. Exp Ther.* 1989;250(1):154-161.
- He J, Whelton PK, Vu B i wsp. Aspirin and risk of hemorrhagic stroke: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 1998;280:1930-1935.
- Patrono C, Collier B, Fitzgerald GA i wsp. Platelet-active drugs: the relationships among dose, effectiveness and side effects: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest.* 2004;126:234-264.
- Levy G. Clinical pharmacokinetics of salicylates. *Br J Clin Pharmacol.* 1980;10(2):285-290.
- Caspi D, Lubart E, Graff E i wsp. The effect of mini-dose aspirin on renal function and uric acid handling in elderly patients. *Arthritis Rheum.* 2000;43:103-108.
- Piepoli M, Hoes A, Agewall S i wsp. 2016 European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J.* 2016;37(29):2315-2381.
- Broncel M. Zasady skutecznej i bezpiecznej terapii kwasem acetylosalicylowym. *Geriatrics* 2019;13:50-62.
- Thun M, Henley J, Patrono C. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs as anticancer agents: mechanistic, pharmacologic and clinical issues. *J Natl Cancer Inst.* 2002;94(4):252-266.
- Sue BB, Chen JH, Shi H i wsp. Aspirin may modify tumor microenvironment via antiplatelet effect. *Med Hypotheses* 2014;83(2):148-150.
- Bruno A, Dovizio M, Tacconelli S i wsp. Mechanism of the antitumoural effects of aspirin in the in the gastrointestinal tract. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2012;26(4):1-13.
- Harris RE, Beebe-Donk J, Doss H i wsp. Aspirin, ibuprofen and the other non-steroidal anti-inflammatory drugs in cancer prevention: a critical review of non-selective COX-2 blockade (review). *Oncol Rep.* 2005;13(4):559-583.
- Cho M, Kabir SM, Dong Y, Lee E, Rice VM, Khabele D, Son DS. Aspirin, Blocks EGF-stimulated Cell Viability in a COX-1 Dependent Manner in Ovarian Cancer. *Cells J Cancer.* 2013;4(8):671-678.
- Bardia A, Olson JE, Vachon CM i wsp. Effect of aspirin and other NSAIDs on postmenopausal breast cancer incidence by hormone receptor status: results from a prospective cohort study. *Breast Cancer Res Treat.* 2011;126(1):149-155.
- Bauer DC, Orwoll ES, Fox KM i wsp. Aspirin and NSAID use in older women: effect on bone mineral density and fracture risk. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *J Bone Miner Res.* 1996.11(1):29-35.
- Kopp E, Ghosh S. Inhibition of NF-kappa B by sodium salicylate and aspirin. *Science* 1994;265(5174):956-959.
- Jamieson N, Singh-Grewal D. Kawasaki Disease: A Clinician's Update. *Int J Pediatr.* 2013;2013:645391.
- Kai-Sheng Hsieh, Ken-Pen Weng, Chu-Chuan Lin, Ta-Cheng Huang, Cheng-Liang Lee, Shih-Ming Huang. Treatment of acute Kawasaki disease: aspirin's role in the febrile stage revisited. *Pediatrics* 2004;114(6):689-693.