

# ÚJDONSÁGOK AZ ACETILSZALICILSAVRÓL

A szalicilsavnak és származékainak a használata az ókori Egyiptomig nyúlik vissza. Jelenlegi formájában – acetilszalicilsavként – 120 éve használják.



DR. BUDAI MARIANNA PHD  
szakgyógyász

DR. BUDAI LÍVIA PHD  
szakgyógyász

A hatóanyag napjainkban fájdalomcsillapítóként, gyulladáscsökkentőként, lázcsillapítóként, illetve a cardiovascularis prevenció hatásos eszközeként ismert és használt. Lehetséges, hogy a jövőben a különféle daganatok, köztük a kolorektális-, mell-, prosztata-, petefészek- és epeúti daganatok megelőzésében is lényeges szerep jut majd az acetilszalicilsavnak. Az acetilszalicilsav ciklooxygenáz-1 enzim (COX-1) irreverzibilis gátlásán alapuló fájdalom- és lázcsillapító, valamint gyulladáscsökkentő hatása régóta ismert. Ilyen indikációkban a hatóanyag egyszeri 500-1000 mg-os adagjait alkalmazzák, jellemzően napi maximum 4000 mg dózisban – 12 évnél idősebbeknél.

A hatóanyag vérlemezkék összecsapódását gátló tulajdonságát azonban elsőként csak 1948-ban vetették fel, majd az 1970-es évektől antitrombotikus hatású anyagként is bevonult a gyógyszerkincsbe az acetilszalicilsav [1]. Az acetilszalicilsav által kifejtett COX-1 blokkoló hatás különösen kifejezett a trombocitákban, mivel azok nem képesek az enzim regenerálására. A COX-1 gátlása miatt a vérlemezkék aggregációjáért felelős tromboxán A<sub>2</sub>-képződés is zavart szenved. Ezek a mechanizmusok alapulva az acetilszalicilsavnak már a kis dózisú adagai is képesek megakadályozni az érpályán belüli vérrögképződést.

## PRIMER ÉS SZEKUNDER CARDIOVASCULARIS PREVENCIÓ

Mivel a cardiovascularis (CV) megbetegedések világszerte vezető haláloknak számítanak, a CV-kórképekre visszavezethető mortalitás csökkentése elsőrendű fontosságú.

1. Azok a személyek, akik korábban még nem voltak szív- és érrendszeri betegek – a primer prevenció révén – az első CV-esemény, pl. szívinfarktus megelőzésére törekednek. A legújabb (US Preventive Services Task Force; 2016) szakmai ajánlás alapján az 50 és 69 év közötti nőknek és férfiaknak egyaránt ajánlott a kis dózisú acetilszalicilsav-alkalmazás primer CV-prevencióra, ha a várható élettartamuk meghaladja a 10 évet, és a szív- és érrendszeri megbetegedések kialakulásának a kockázata esetükben az elkövetkező 10 évben legalább 10%, illetve jelentős vérzési kockázat nem áll fenn náluk [2]. A kockázatbecsléshez az életkoron kívül a nemet, az etnikumot, a lipidszinteket, a vérnyomást, az esetleges cukorbetegséget és a dohányzást veszik figyelembe.
2. A szekunder prevenció azoknak a betegeknek a védelmére irányul, akiknél már korábban előfordult valamilyen CV-esemény, pl. stroke, szívinfarktus, angina vagy ismert perifériás érbetegségük van. Esetükben a napi 75-160 mg-os adagokban való acetilszalicilsav-alkalmazás – több tízezer beteggel végzett klinikai vizsgálatok alapján – átlagosan 20-30%-kal mérsékli egy újabb CV-megbetegedés kockázatát [1, 3].

## MENNYIRE KIS DÓZISÚ A „KIS DÓZISÚ ACETILSZALICILSAV”?

Számos klinikai vizsgálat hasonlította össze az acetilszalicilsav különböző dózisainak (30 mg/nap–1500 mg/nap) az antitrombotikus hatékonyságát, és számszerűsítette a kezelés mellékhatásaként várható gastrointestinalis vérzések gyakoriságát [3].

A tartós acetilszalicilsav-adagolással járó vérzéses szövődmények – beleértve a gyomor- és bélrendszeri vérzéseket, illetve az agyvérzést is – gyakorisága 75-100 mg-os napi dózisok esetén 2%, ami napi 300 mg-os adagok mellett már 3-4%-ra tehető, míg 1000 mg-os napi adagok fölött eléri a 6%-ot [3]. A dózis növelése tehát egyértelműen a mellékhatások gyakoribbá válásával jár.

A gastrointestinalis vérzéses mellékhatások gyakoriságának minimalizálására való törekvések nem új keletűek; emiatt kerül napjainkban az acetilszalicilsav-tartalmú tabletták döntő része intenosolvans bevonattal forgalomba [4]. Ez a speciális bevonat azonban – bár a direkt gyomorirritációval szem-

ben védelmet nyújt – a prosztaglandin-szintézis gátlására visszavezethető vérzéses szövődményeket nem képes kivédeni. A legfrissebb, 2016-os USA-beli ajánlások [2] a primer prevenció céljára – az acetilszalicilsav-történelemben kialakult,

**Jelenlegi ismereteink alapján CV-prevencióra a legkisebb hatásos acetilszalicilsav-dózis 50-100 mg, bár vannak adatok a napi 30 mg hatásosságára vonatkozóan is (I. táblázat) [3].**

**Lényeges felvilágosítani a betegeket arról, hogy számos esetben az alacsonyabb dózis (pl. 100 mg helyett 75 mg) is alkalmas a kívánt terápiás hatás elérésére.**

## A KÜLÖNFÉLE SZÍV- ÉS ÉRRENDSZERI KÓRKÉPEKBEN HATÁSOS LEGKISEBB ACETILSZALICILSAV-DÓZISOK [3]

Átmeneti ischaemiás attack és ischaemiás stroke	50 mg
Magas vérnyomás Stabil vagy instabil angina pectoris Súlyos arteria carotis stenosis (= nyaki verőér szűkülete) Nagy CV-rizikójú férfiak	75 mg
Vénás tromboembólia	100 mg
Akut szívinfarktus Akut ischaemiás stroke	160 mg

1. táblázat

ún. „bébiadag” – a napi 81 mg-os acetilszalicilsav rendelését szorgalmazták.

Magyarországon adagonként 75, 100, illetve 300 mg acetilszalicilsavat tartalmazó gyógyszerek érhetők el – vény nélküli forgalomban [4].

A kisebb dózisnak elsősorban azoknál lehet jelentősége, akik a fokozott gastrointestinalis rizikójú csoportba tartoznak, vagy jelenleg is gyomorsav-szekréciót csökkentő szert vagy antacidkészítményt alkalmaznak.

## A DAGANATPREVENCIÓN ÉS -TERÁPIA HATÓANYAGA LEHET?

A (kis dózisú) acetilszalicilsav rákmegelőzésben játszott szerepe a kolorektális daganatok esetében tűnik a legrelevánsabban vizsgáltnak. A hatóanyag alacsony dózisban való adagolása mintegy 19%-kal mérsékli a vastagbelet és végbélet érintő daganatok előfordulási gyakoriságát [5]. Ez alapján 2015-ben a US Preventive Services Task Force javasolta is a kis dózisú acetilszalicilsav napi gyakorisággal való alkalmazását a vastag- és végbélrák megelőzése céljából [6].

Ezen túlmenően egyéb típusú daganatok megelőzésében is igazolták már az acetilszalicilsav kedvező hatását. A legfrissebb eredmények között tallózva:

- A kis dózisú acetilszalicilsav legalább heti háromszori alkalmazás esetén mintegy 20%-kal csökkentheti a mellrák rizikóját. A vizsgálatban (57 164 nő, köztük 1457 mellrákos) a „bébi-aszpirin” (81 mg) szedése a prevenció hatásos eszközének bizonyult, függetlenül attól, hogy a mell-daganat hormonfüggő volt-e, illetve HER2 pozitív vagy negatív típusú volt [7].
- A 2-es típusú diabéteszes nők körében mintegy 20%-kal gyakoribb a mellrák, mint a nem diabéteszesek körében. Egy nagy betegszámú (n = 148 739), 14 éven keresztül tartó vizsgálat alapján a kis dózisú acetilszalicilsav (75-165 mg/nap) szedése 18%-kal redukálta a mellrák kialakulásának kockázatát [8].
- Rámutattak arra, hogy az epeúti daganatok körülbelül 2,7-3,6-szer ritkábban fordulnak elő azok körében, akik rendszeresen kis dózisú acetilszalicilsavat szednek [9].

A daganatprevención túl a már kialakult karcinómák terápiájában is szerepet kaphat az acetilszalicilsav. A mellrák, a kolorektális és a prosztatarák vonatkozásában 42 korábbi megfigyeléses vizsgálat és 5 randomizált elrendezésű vizsgálat eredményeinek összegzéséből kiderült, hogy azoknál a daganatos betegek-nél, akik a daganatellenes terápia mellett kis dózisú acetilszalicilsav-kezelésben részesülnek, 15-20%-kal magasabb a túlélés, mint az acetilszalicilsavat nem szedő betegek csoportjában [5].

## MELYEK A „RÁKELLENES” HATÁSMECHANIZMUSOK?

A főként COX-1-inhibitorként ismert hatóanyag előbb ismertett kedvező hatásainak a háttérben egyéb mechanizmusok is meghúzódnak. Feltételezhető, hogy a következő mechanizmusok valamelyike vagy azok együttese állhat a daganatmegelőző és a metasztázisképzést gátló hatás háttérben [6]:

- Az acetilszalicilsav a trombociták közvetítésével hathat a tumorsejtek osztódására és metasztázis képzésére. Számos tumortípus esetén emelkedett c-MYC onkoprotein-szint: a vastagbélrákos betegek egyharmadánál és a hasnyálmirigy-daganatos betegek 42%-ánál a c-MYC túlexpresszáció igazolható. Az acetilszalicilsav a vérlemezkék c-MYC onkoprotein-szintet emelő hatását csökkenti. Mindez a c-MYC által támogatott tumorsejtosztódásnak és -szóródásnak is gátat szab [6].
- Az acetilszalicilsav gyenge aromatázinhibitor-hatással is rendelkezik, ami magyarázhatja a hormonfüggő mellrákok megelőzésében játszott szerepét.

- A krónikus perzisztáló gyulladás több daganat esetében, pl. az epeúti ráknál is serkenti a kóros folyamatokat. Ezek acetilszalicilsavval való gátlása segíthet az adott rákos folyamatok megelőzésében [9].

## AZ ACETILSZALICILSAV SZEDÉSE A HOSSZÚ ÉLET TITKA?

A számos humán vizsgálatban pozitív eredménnyel szereplő acetilszalicilsavat egyre inkább „csodaszereként” tartják számon. Kísérletes úton már a hatóanyag élettartamot hosszabbító hatását is igazolták – egyelőre még csak *Drosophila melanogaster* esetében. Mivel a krónikus gyulladás számos korral járó betegséggel és az öregedéssel magával is összefüggésbe hozható, jogosnak tűnik az a felvetés, amely szerint a gyulladás mérséklése vagy megszüntetése egyfajta sikeres „antiaging” stratégia. Az acetilszalicilsav kísérletben egyébként mintegy tíz nemsteroid gyulladásgátló (NSAID) hatóanyag vizsgázott jól [10].

...

## HIVATKOZÁSOK

1. Kiss, N., Kiss, R. G.: Vérlemezkégtáplás aspirinnel. Cardiovascularis indikáció, gastroenterológiai szövődmény. *Gastro Update*, 2008, 500–506.
2. Bibbins-Domingo, K.: Aspirin use for the primary prevention of cardiovascular disease and colorectal cancer: U. S. Preventive Task Force Recommendation Statement. *Ann. Intern. Med.*, 2016, 164; 836–845.
3. Pfiogler, Gy.: Kis dózisú acetilszalicilsav a kardiovaszkuláris betegségek megelőzésében. *Cardiologica Hungarica*, 2016, 46; G1–G5.
4. www.pharminindex-online.hu gyógyszerinformációi; 2017. január 30.
5. Aspirin may prolong survival for cancer patients by up to a fifth. [www.medicalnewstoday.com](http://www.medicalnewstoday.com); 2017. június 14.
6. New study explains how low-dose aspirin may prevent cancer. [www.medicalnewstoday.com](http://www.medicalnewstoday.com); 2017. június 14.
7. Low-dose aspirin may cut breast cancer risk by a fifth. [www.medicalnewstoday.com](http://www.medicalnewstoday.com); 2017. június 14.
8. Aspirin may cut breast cancer risk for woman with diabetes. [www.medicalnewstoday.com](http://www.medicalnewstoday.com); 2017. június 14.
9. Bile duct cancer risk may be reduced with aspirin use. [www.medicalnewstoday.com](http://www.medicalnewstoday.com); 2017. június 14.
10. Danilov, A. et al.: Influence of non-steroidal anti-inflammatory drugs on *Drosophila melanogaster* longevity. *Oncotarget*, 6; 2015, 19 428–19 444.