

ASPIRINA - UN MEDICAMENT VECHI CU INDICAȚII NOI**ASPIRIN - AN OLD DRUG WITH NEW INDICATIONS**

dr. **Gabriela Brezoi**², conf. univ. dr. **Laurențiu Nedelcu**¹,

¹ Spitalul Clinic Județean de Urgență Brașov

²Facultatea de Medicină Generală, Universitatea „Transilvania”, Brașov

Autor corespondent: *Laurențiu Nedelcu, e-mail: laurentiu.nedelcu@unitbv.ro*

Abstract:

With a remarkable history, aspirin is already widely used for its anti-inflammatory, antipyretic and analgesic properties. In the last decades, the benefits of aspirin for the secondary prevention of cardiovascular events were intensively studied and are now well established. However, the benefits of aspirin in primary prevention are less clear. Numerous studies over the last years have suggested that taking aspirin on a regular basis may substantially lower a person's risk of developing or dying from cancer and seems to be effective against liver fibrosis, particularly in people at risk for chronic liver disease, according to new research.

Key-words: aspirin, acetylsalicylic acid, primary prevention, cardiovascular disease, risk of cancer, liver fibrosis

Introducere

În ultimii 30 de ani gama de medicamente prescrise de medici s-a schimbat într-un ritm alert. O mai bună cunoaștere a naturii afecțiunilor, dar și o mai bună gestionare a acestora a dus la înlocuirea multor remedii vechi cu altele noi, create special pentru fiecare boală.

Schimbarea a fost dramatică. Avem acum medicamente moderne, eficiente, care asigură o rată înaltă de vindecare și supraviețuire pentru o mare parte din afecțiuni. Cu toată această avalanșă de medicamente noi, există un medicament foarte vechi care este în listele curente de prescripție medicală și care continuă să-și extindă sau să își reevalueze vechile indicații.

Scurt istoric al folosirii aspirinei în practica medicală

Povestea aspirinei este una remarcabilă, acesta fiind la origine un medicament popular, pe bază de plante. În Grecia antică, Hipocrate, recomanda femeilor ceai din frunze de salcie pentru a calma durerea la naștere. Ca urmare a dezvoltării chimiei organice, în 1823 este extrasă din scoarța de salcie albă (*Salix alba*) salicilina, ingredientul activ; o glucozidă a alcoolului salicilic cu proprietăți antipiretice și antialgice. În 1853 acidul salicilic este sintetizat

în forma sa pură de către farmacistul francez Henri Leroux și chimistul italian Raffaele Piria, dar s-a observat că aceasta substanță producea iritații gastrointestinale. Remedierea problemelor de tolerabilitate digestivă s-a rezolvat prin înlocuirea unei grupări hidroxil a acidului salicilic, cu o grupare acetyl. Chimistul german Felix Hoffman, cercetător în cadrul companiei germane Bayer, dezvoltă și brevetează un procedeu de sinteză a acidului acetilsalicilic în 1897, acesta fiind patentat sub denumirea de Aspirin pe 27 februarie 1900. În prezent Aspirina (acidul acetyl salicilic) este unul din medicamentele cel mai frecvent utilizate în întreaga lume, anual fiind produse în jur de 40.000 de tone.

În afară de efectul analgezic, antipiretic și antiinflamator, aspirina este utilizată în prevenția secundară a evenimentelor cardiovasculare unde beneficiile sunt clar statuate, dar și în prevenția primară [1], unde continuă studiile pentru a evalua raportul beneficiu/risc. Un domeniu de cercetare relativ nou se concentrează pe rolul administrării profilactice de aspirină pentru reducerea riscului unei persoane de a dezvolta sau de a muri de cancer [4]. Existența dovezilor epidemiologice că antiinflamatoarele nesteroidiene reduc riscul de cancer colorectal s-a confirmat prin mari trialuri

randomizate, care au folosit aspirina în chemoprevenție. De asemenea există date noi privind rolul aspirinei administrată în doze mici în reducerea progresiei fibrozei hepatice [5].

Rolul aspirinei în doze mici în prevenția primară a evenimentelor cardiovasculare

Rezultatele unui nou trial încheiat în Japonia au redeschis frontul disputelor din ultimii ani asupra beneficiilor și totodată a riscurilor administrării de doze mici de aspirină în prevenția primară a evenimentelor cardiovasculare, la pacienții cu risc mediu [3]. Studiul prospectiv Japanese Primary Prevention Project (JPPP) a fost prezentat anul acesta în noiembrie în sesiunea științifică a AHA (American Heart Association) și a fost realizat pentru a se putea formula recomandări specifice pentru Japonia. A fost un studiu multicentric, deschis, randomizat, cu grupuri paralele care a inclus 14.464 pacienți cu vârsta cuprinsă în intervalul 60 - 85 de ani, cu hipertensiune arterială, dislipidemie, diabet zaharat și fără antecedente de boli cardiovasculare. Înrolarea în studiu a început în martie 2005, iar ultimul follow-up a fost în mai 2012, pacienții având o perioadă medie de urmărire de 5,02 ani. A fost o repartizare aleatorie a pacienților care au primit aspirină 100 mg/zi.

Obiectivele principale ale studiului au fost decesele de cauză cardiovasculară (infarct miocardic, accident vascular cerebral și alte cauze), accidentele vasculare cerebrale non-fatale (ischemice sau hemoragice, inclusiv evenimente cerebro-vasculare nedefinite), infarctul miocardic (IM) non-letal. Ca obiective secundare au fost urmărite: accidentele ischemice tranzitorii (AIT), angina pectorală, bolile aterosclerotice care necesită intervenții chirurgicale. Rata globală a evenimentelor a fost influențată în mult mai mică măsură decât se anticipase, hazard ratio (HR) indicând faptul că a existat o reducere nesemnificativă de 6%. Mai mult, riscul nu a diferit semnificativ în grupurile cu sau fără aspirină, dar și în oricare dintre subgrupurile factorilor de risc ai bolii evaluate (hipertensiune, dislipidemie, diabet și antecedente familiale). Pentru majoritatea obiectivelor secundare, nu a existat nici o diferență semnificativă între grupurile de tratament, cu două excepții, IM nonfatal a fost

reduc semnificativ cu 47% în subgrupul cu aspirină și AIT a fost redus semnificativ cu 43%. În schimb a fost o creștere semnificativă în grupul cu aspirină, a cazurilor cu hemoragie localizată extracranian care au necesitat spitalizare și transfuzii, HR indicând o creștere cu 85% a acestor evenimente. Aceste aspecte negative au contrabalansat rezultatele pozitive. Evenimentele gastrointestinale deși nu au făcut parte din obiectivele studiului, rezultatele au indicat în mod clar faptul că aspirina este asociată cu o incidență crescută a acestor evenimente.

Dr. Kazuyuki Shimada și coautorii studiului au arătat că importanța clinică a aspirinei în prevenția primară la pacienții cu risc mediu a fost mult mai mică decât se anticipase inițial, fiind necesare analize suplimentare pentru a identifica acei pacienți și acele populații, care au beneficii de la tratamentul preventiv cu aspirina.[3]

Se așteaptă rezultatele studiilor în curs de desfășurare (ARRIVE, ASCEND, ASPREE, ACCEPT-D) care evaluează prevenția primară la populația vestică, urmărind dacă rezultatele vor fi diferite față de cele obținute la pacienții japonezi.

În acest moment aspirina are indicații clare de utilizare în prevenția primară la pacienții cu risc fatal înalt la 10 ani și este contraindicată la pacienții cu risc scăzut [2]. Rămâne o zonă gri, a pacienților cu risc mediu unde sunt necesare studii suplimentare pentru a identifica utilitatea aspirinei, studii care au devenit în ultimii ani o adevărată provocare deoarece scăderea numărului de evenimente se datorează rezultatului cumulativ a unui număr mult mai mare de clase de medicamente utilizate în prevenție (antihipertensive, medicamente hipolipemiente). Decizia tratamentului preventiv cu aspirină este o decizie serioasă, ce trebuie luată individualizat în urma calculării riscului, necesitând o discuție între clinician și pacient asupra riscurilor și beneficiilor [2].

Aspirina în chemoprevenție

Una dintre perspectivele cele mai interesante ale utilizării unui medicament atât de familiar și ieftin cum este aspirina, este în prevenirea cancerului. Numeroase studii de-a

lungul ultimelor două decenii au sugerat că a lua aspirina în mod regulat poate reduce în mod substanțial riscul unei persoane de a dezvolta sau de a muri de cancer. [1]

O meta-analiză a opt studii clinice randomizate realizată în 2011, care a comparat riscul de deces prin cancer în rândul participanților care au luat aspirină zilnic, timp de 4 ani sau mai mult și cei care nu au luat aspirină, a constatat că, în general, utilizarea aspirinei a redus riscul de moarte datorat cancerului cu aproximativ 20%.

Analizând datele, echipa de cercetători condusă de dr. Peter Rothwell, de la Universitatea din Oxford, a arătat că această reducere a riscului de deces din cauza cancerului s-a înregistrat în rândul participanților care au luat aspirina timp de minimum 5 ani și cea mai mare scădere a riscului a fost pentru cancerul colorectal. Studiul a arătat de asemenea, reduceri mai modeste a riscului pentru o serie de alte tipuri de cancer, inclusiv cancerul pulmonar și cancerul de prostată.

Cu toate acestea rezultatele cercetărilor privind aspirina nu sunt clare. Cele mai multe studii care au evaluat legătura dintre aspirină sau alte medicamente anti-inflamatoare nesteroidiene (AINS) și riscul mai mic de a dezvolta sau a muri de cancer au avut limite; cele mai multe au fost fie studii observaționale, care nu pot stabili relația cauză-efect sau analize ale studiilor clinice în care aspirina era evaluată pentru efectele cardiovasculare. Nici unul dintre studiile incluse în meta-analiza din 2011 nu a fost proiectat special pentru a evalua dacă aspirina reduce rata de cancer sau de decese [1].

Cercetătorii sunt în căutare de răspunsuri, așteptând rezultatele mai multor studii clinice mari, care au fost lansate pentru a testa dacă aspirina reduce riscul de incidență a cancerului, decesul din cauza cancerului, sau ambele: CAPP3, ASCOLT, ASPREE, ASPeCT.

Înainte ca aspirina să poată fi utilizată în chemoprevenție trebuie găsit răspunsul mai multor întrebări importante: ce doză oferă cea mai bună protecție împotriva cancerului și cel mai scăzut risc de reacții adverse grave, cine trebuie să beneficieze de utilizarea aspirinei, împotriva căror tipuri de cancer protejează aspirina și cât timp după oprirea administrării de aspirină se menține efectul de protecție împotriva cancerului?

Protecție împotriva fibrozei hepatice

Într-un poster din luna noiembrie 2014 prezentat în cadrul unei întâlniri a American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) sunt înfățișate studiile prospective randomizate care sunt în desfășurare și care evaluează legătura dintre administrarea de aspirină, ibuprofen sau alte medicamente antiplachetare și gradul mai mic de fibroză hepatică [5].

Medicii gastroenterologi de la Beth Israel Deaconess Medical Center, Boston au raportat rezultatele unui studiu observațional transversal la nivel populațional, care a inclus peste 14.000 de adulți și care a demonstrat o legătură consistentă între administrarea de aspirină și gradul mai mic de fibroză hepatică. În schimb, nu a existat practic nici o legătură între utilizarea ibuprofenului și fibroza hepatică. În mod similar, într-o analiză a pacienților cu și fără boli cronice de ficat (hepatită B sau C, mai mult de 5 băuturi alcoolice pe zi sau steatohepatite nonalcoolice), aspirina a fost în mod constant asociată cu grade mai mici de fibroză, dar ibuprofenul nu.

Pentru pacienții cu boli hepatice sau cu risc de boli de hepatice, comparativ cu cei fără factori de risc, a existat o creștere de aproximativ 5 ori mai mare a gradului de protecție împotriva fibrozei hepatice la utilizarea aspirinei. Acest lucru sugerează că efectul protector al aspirinei este mult mai mare la pacienții cu boli hepatice cronice.

Limitele studiului se datorează design-ului observațional și faptului că datele NHANES III s-au limitat la o lună de consum de aspirină sau ibuprofen [6] în timp ce protecția împotriva fibrozei hepatice necesită utilizarea pe termen lung.

Un alt grup de cercetători raportează implicarea trombocitelor în procesul de fibroză hepatică prin activarea directă a celulelor hepatice stelate, din ficatul afectat cronic. Ei presupun că efectele pozitive ale aspirinei asupra fibrozei se datorează activității antiplachetare a acesteia, mai degrabă decât proprietăților sale anti-inflamatorii. De asemenea au constatat că aspirina administrată în doze mici, pe termen lung determină reducerea, sau de fapt previne fibroza hepatică la șoareci [5] Apare o întrebare nouă: cum vor influența fibroza hepatică agenții antiplachetari mai

potenți, cum ar fi clopidogrel și prasugrel?

Concluzii

Aspirina, cel mai longeviv medicament rămâne mereu în actualitate. Beneficiile aspirinei în prevenția secundară a evenimentelor cardiovasculare sunt bine stabilite, rămânând în studiu valoarea sa pentru populația cu risc mediu, datorită riscului crescut de efecte secundare gastrointestinale și hemoragice. Decizia tratamentului preventiv cu aspirină trebuie să fie individualizată necesitând o analiză a riscurilor și beneficiilor.

Există din ce în ce mai multe dovezi pentru beneficiile aspirinei în reducerea riscului de cancer, în special a cancerului colorectal, beneficii evidențiate după aproximativ 5 ani de administrare. Mai multe studii clinice relevante urmează să fie finalizate în perioada 2015-2019, iar acestea vor putea clarifica amploarea beneficiilor chemopreventive pentru aspirină pe termen lung.

Există studii care au demonstrat legătura dintre administrarea de aspirină și un grad mai mic de fibroză hepatică, aceste efecte pozitive datorându-se cel mai probabil activității sale antiplachetare. Studiile viitoare care vor utiliza și alți agenți plachetari mai potenți, generează mari așteptări.

Bibliografie

- [1] Elwood P. - Aspirin Revisited: Evaluating Aspirin's Role in Primary Prevention. Medscape Education Cardiology. www.medscape.org/viewarticle/820673
- [2] Halvorsen S., Andreotti F., Berg J., Cattaneo M., Coccheri S., Marchioli R.,
- [3] Morais J. - Aspirin Therapy in Primary Cardiovascular Disease Prevention. A Position Paper of the European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis. Journal of the American College of Cardiology: 2014;64 (3):319-327
- [3] Ikeda Y., Shimada K., Teramoto T., Uchiyama S., Yamazaki T., Oikawa S., Sugawara M., Ando K., Murata M., Yokoyama K., Ishizuka N. - Low-Dose Aspirin for Primary Prevention of Cardiovascular Events in Japanese Patients 60 Years or Older With Atherosclerotic Risk Factors: A Randomized Clinical. JAMA 2014. Dec.17; 312 (23): 2510-20
- [4] Jeffrey S. - Low-Dose Aspirin Fails in Primary Prevention. AHA 2014 Scientific Session. www.medscape.com/viewarticle/835085
- [5] Osterweil N. - Good Old Aspirin Might Protect Against Liver Fibrosis. AASLD 2014. www.medscape.com/viewarticle/834662
- [6] Poujol- Robert A., Boelle P, Conti F., Durand F., Duvoux C., Wendum D., Paradis V., Chazouillères O., Coperchot C., Poupon R. - Aspirin may reduce liver fibrosis progression: Evidence from a multicenter retrospective study of recurrent hepatitis C after liver transplantation. Clin Res Hepatol Gastroenterol. 2014 Oct;38 (5):570-76