



УДК: 616-006

## ХІМІОТЕРАПЕВТИЧНІ ЕФЕКТИ АСПІРИНУ

Студ. Ю.С. Савіна та Д.В. Ахтямова, гр. БХФ 2-15

Наук. керівник доц. Г.Г. Куришко

Київський національний університет технологій і дизайну

**Мета і завдання.** Розглянути останні досягнення в доклінічних та клінічних дослідженнях аспірину і його комбінацій для подальшого розвитку в якості нових хіміотерапевтичних засобів проти раку товстої кишки, а також розглянути основні механізми дії аспірину, як потенційного хіміотерапевтичного засобу.

**Об'єкт та предмет дослідження.** Об'єкт дослідження: аспірин і його комбінації з іншими АФІ. Предмет: механізм дії аспірину при лікуванні раку, а також ефективність та доцільність застосування аспірину у хіміотерапевтичній медицині.

**Методи та засоби дослідження.** Аналіз інтернет джерел, шляхом систематичного пошуку на платформах Medline та Pubmed, до березня 2019 року. Пошук був обмеженим дослідженнями, що опубліковані раніше 2008 року. Були проаналізовані довгострокові дослідження у котрих повідомлялося про ефективність аспірину при лікуванні раку та механізми його дії.

**Наукова новизна та практичне значення отриманих результатів.** Експериментальні, епідеміологічні та клінічні дані за останні два десятиліття підтверджують гіпотезу про те, що аспірин має протиракові властивості і що його використання може також знизити ймовірність розвитку або смерті від низки видів раку протягом життя. З'являється все більше свідчень того, що аспірин може не тільки знизити ризик розвитку раку, але і запобігти метастазуванню і ангіогенезу, одночасно знижуючи швидкість пошкодження ДНК, що викликає мутації.

**Результати дослідження.** Декілька епідеміологічних досліджень підтвердили, що аспірин (ацетилсаліцилова кислота) - нестероїдний протизапальний засіб, має не тільки протизапальний ефект, а і хіміопротифілактичний потенціал проти кількох видів раку, включаючи колоректальний рак (CRC) [1].

CRC є четвертою за значимістю причиною смерті через рак в усьому світі. Смертність через CRC величезна. Тому профілактика CRC являється важливою суспільною задачею [3].

З часу відкриття аспірину в 1897 році було виявлено багато його терапевтичних властивостей і вивчено механізм дії. Він використовується для лікування різних захворювань, в тому числі запалення, лихоманки, болю, а також для боротьби з тромбозами. Ці терапевтичні ефекти аспірину були пояснені головним чином інгібуванням циклооксигенази (COX). Є два ферменти COX: COX-1 і COX-2. Антитромбозний ефект аспірину спричинений інгібуванням COX-1; у той час як його знеболююча та протизапальна дія відбувається перш за все за рахунок інгібування COX-2 [1].

Д останні роки з'явилися дані, що підтверджують здатність аспірину знижувати захворюваність на рак, що викликає відновлення інтересу до його подальшого дослідження і застосування. Незважаючи на численні дослідження, механізм дії аспірину в профілактиці раку, а також те, як він в першу чергу запобігає CRC в порівнянні з іншими видами раку, чітко не встановлені. Хоча було запропоновано декілька мішеней і сигнальних шляхів, до теперішнього часу не було ідентифіковано механізм, що дозволяє припустити, що різні механізми можуть бути відповідальні за різні види раку або що фактичний механізм ще не відкритий.



Було виявлено, що низькі дози аспірину, які використовуються для його кардіопротекторного ефекту, також ефективні в профілактиці CRC. Це призвело до гіпотези, що загальний шлях, що включає інгібування COX-1 у тромбоцитах, може бути центральним для обох ефектів. Оскільки низькі дози аспірину недостатні для досягнення повного пригнічення COX-2, стверджується, що аспірин, як інгібітор тромбоцитів COX-1 відіграє роль в профілактиці CRC.

Здатність аспірину впливати на множинні ключові метаболічні і сигнальні шляхи за допомогою інгібування ферменту COX а також через COX-незалежні механізми робить його особливо актуальним засобом в боротьбі з раком [1].

Проте, COX-1 і його продукти - простагландини (PG) беруть участь у підтримці цілісності епітелію слизової оболонки шлунково-кишкового тракту і їх інгібування звичайними не стероїдними протизапальними препаратами такими, як аспірин, викликає ушкодження шлунку і дванадцятипалої кишки, крововилив, ентеропатію і виразку, а також серцево-судинні побічні ефекти.

Для пацієнтів з високим ризиком кровотечі, низькі дози аспірину ( $\leq 100-325$  мг/день) можуть бути більш доцільними, через кращий профіль безпеки, особливо у випадках кровотечі у шлунково-кишковому тракті. У одному з досліджень було відзначено, що аспірин у дозах від 75 до 325 мг на добу при регулярному прийомі протягом 5-10 років знижує частоту і смертність, пов'язані з CRC. Низька доза аспірину 75 мг була так само ефективна, як і висока доза, для запобігання CRC, а користь переважає ризик кровотечі. Дослідження також показали, що аспірин більш ефективний проти CRC в порівнянні з раком інших тканин, таких як молочна залоза, простата, печінка, легені і шкіра [3].

У іншому подвійному сліпому рандомізованому клінічному дослідженні аспірин в дозі 81 мг і 325 мг в день за участю 1121 пацієнтів з CRC, Baron et al. ясно продемонстрували, що низькі дози аспірину показали помірний хіміопрофілактичний ефект проти пухлин товстої кишки [3].

Незважаючи на те, що багатьма дослідженнями підтверджено, що низькі дози аспірину покращують загальну виживаність пацієнтів з CRC, у недавньому дослідженні Grey et al., повідомлялося, що застосування аспірину в низьких дозах дійсно не продовжує виживаність у пацієнтів з CRC. Аспірин в низьких дозах (80-60 мг/добу) знижує ризик виникнення колоректальних аденом, але їх вплив на прогресуючі аденоми не було виявлено [3].

Також, важливо відзначити, що нещодавні дослідження Wang et al. продемонстрували, що куріння негативно впливає на профілактичні ефекти аспірину [3].

Вважається, що кальцій може надавати помірну захисну дію. Однак у одному з досліджень не було виявлено ніяких ефектів кальцію (окремо або з вітаміном D). Аспірин, антиоксиданти, кальцій (з або без вітаміну D), вітаміну B6/12 і фолієвої кислоти, або окремо або в комбінації не мали помітних захисних ефектів проти CRC протягом приблизно 10 років після початку дослідження. У результаті у майбутніх дослідженнях комбінацій аспірину з вітаміном D може знадобитися вивчення як різних форм так і різних доз вітаміну D. Попередні дослідження фолієвої кислоти на CRC показали суперечливі результати. Не було виявлено ні зменшення, ні збільшення ризику CRC при будь-якому фолієвому втручанні. Нещодавнє дослідження показало, що вплив фолієвої кислоти може залежати від існуючого рівня фолату крові. Таким чином, вплив фолієвої кислоти на CRC вимагає подальшого дослідження на підставі цього факту [2].

**Висновки.** Деякі лікарські засоби, незважаючи на свою ефективність, можуть проявляти небажані побічні ефекти. COX інгібітори є наглядним прикладом цього. Вони проявили високі ефекти проти раку товстої кишки в доклінічних і клінічних випробуваннях.

**Сучасні матеріали і технології виробництва виробів  
широкого вжитку та спеціального призначення**

*Промислова фармація*



Проте, основними перешкодами, пов'язаними з цими препаратами для просування у клінічні випробовування, є невирішені питання щодо ефективності, оптимального режиму лікування та механізму дії і відсутність у них значної безпеки, а також їх не можна використовувати людям, які мають високий ризик серцево-судинних захворювань. Можливо в майбутньому завдяки правильно підбраному дозуванню агентів і їх комбінацій для пом'якшення токсичних ефектів, аспірин будуть використовувати, як надійний засіб у боротьбі з раком.

**Ключові слова.** хіміотерапія, колоректальний рак, аспірин.

**ЛІТЕРАТУРА**

1. Salicylic acid metabolites and derivatives inhibit CDK activity: Novel insights into aspirin's chemopreventive effects against colorectal cancer [Електронний ресурс] // International Journal of Oncology. – 2017. – Режим доступу до ресурсу: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5673027/>.
2. Efficacy and safety of chemopreventive agents on colorectal cancer incidence and mortality: systematic review and network meta-analysis [Електронний ресурс] // Clinical Epidemiology..
3. Clinically Relevant Anti-Inflammatory Agents for Chemoprevention of Colo– 2018. – Режим доступу до ресурсу: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6186891/pdf/clep-10-1433.pdf>rectal Cancer: New Perspectives [Електронний ресурс] // International Journal of Molecular Sciences. – 2018. – Режим доступу до ресурсу: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6121559/>