

Ako je to s aspirínom v primárnej kardiovaskulárnej prevencii?

J. Murín, M. Pernický, M. Wawruch

Súhrn

Trombóza hrá dôležitú úlohu pri akútnych kardiovaskulárnych ochoreniach. Antitrombotická liečba týmto pacientom ohromne pomáha. V primárnej kardiovaskulárnej prevencii nie je antitrombotický prístup jasný. Niektorí odborníci zvažujú aspirín (kyselinu acetylsalicylovú) v nízkej dávke, ale táto liečba je riziková z hľadiska krvácania. Sú úvahy, kedy je aspirín v primárnej prevencii u vysoko rizikových osôb (SCORE 7 – 10 %) užitočný. U menej rizikových osôb treba siahnuť k zdravému spôsobu života, vrátane diéty či diétnych doplnkov.

Kľúčové slová

primárna kardiovaskulárna prevencia – aspirín – systém SCORE – zdravá diéta

Summary

Is aspirin useful in primary cardiovascular prevention? Thrombosis plays an important role in acute cardiovascular diseases. Anti-thrombotic treatment is very helpful in these patients. In people with primary cardiovascular prevention, the antithrombotic approach is not clear. Some experts advise taking aspirin (acetylsalicylic acid) in a small dose, but this treatment poses a risk with respect to bleeding. There is some reasoning as to when aspirin can be useful, usually in persons with a SCORE risk score of 7–10%. In people with a lower risk score we should recommend a healthy lifestyle, including a healthy diet or dietary supplements.

Keywords

primary cardiovascular prevention – aspirin – SCORE – healthy diet

ÚVOD

Trombóza hrá dôležitú úlohu v akútnych kardiovaskulárnych (KV) ochoreniach, napr. pri akútnych koronárnych syndrómoch a akútnej náhlej cievnej mozgovej príhode [1]. Antitrombotická liečba, obvykle antikoagulačná a následne antiagregačná, týmto chorým ohromne pomohla v redukcii mortality i morbidity [2,3].

U pacientov bez KV ochorenia, teda v tzv. primárnej prevencii, však nie je indikácia k antitrombotickej liečbe, obvykle antiagregačnej, jasná. V tejto indikácii sa viac-menej skúmal u dostatočného počtu chorých len aspirín (kyselina acetylsalicylová – ASA). Preukázal štatisticky významnú redukciu rizika prvého infarktu myokardu, ale za cenu zvýšenia rizika gastrointestinálnych krvácaní a hemoragickej náhlej cievnej mozgovej príhody (NCMP) [4].

Publikované *Odporúčania pre primárnu KV prevenciu pomocou antiag-*

regačnej liečby sa navzájom výrazne odlišujú. Asi najkomplexnejší prístup (*Odporúčanie*) pripravila pracovná skupina pre trombózu pri Európskej kardio-logickej spoločnosti [5].

ZHODNOTENIE KARDIOVASKULÁRNEHO RIZIKA

U osôb v primárnej KV prevencii je riziko vývoja atherotrombotickej príhody obvykle nízke, ale treba ho odhadovať, aby sa benefit následnej antitrombotickej liečby mohol porovnať s jej rizikom, t. j. s krvácaním.

V USA KV riziko hodnotia pomocou **Framinghamského skóre**, ktoré predikuje riziko vzniku koronárnej príhody (úmrtie či vznik infarktu myokardu) v priebehu najbližších 10 rokov. Toto riziko môže byť nízke, s výskytom KV príhod < 10 %, môže byť stredne vysoké, s výskytom KV príhod v rozmedzí 10 – 20 %, a nakoniec môže byť vysoké,

s výskytom KV príhod > 20 % [6]. Európska kardiologická spoločnosť používa iné skórovanie, tzv. **systém SCORE (Systematic COronary Risk Evaluation)** [7], ktorý odhaduje u vyšetrovanej osoby 10-ročné riziko vzniku fatálnej KV príhody. Sú tu osoby s nízkym SCORE rizikom (< 1 %), so stredne vysokým SCORE rizikom (v rozmedzí od ≥ 1 % do < 5 %), osoby s vysokým SCORE rizikom (v rozmedzí od ≥ 5 % do < 10 %), a nakoniec osoby s veľmi vysokým SCORE rizikom (≥ 10 %). Pri 5% SCORE riziku vzniku fatálnych príhod je riziko vzniku fatálnych a nefatálnych príhod asi 15 % (teda trikrát vyššie) [7].

ASPIRÍN V PRIMÁRNEJ KARDIOVASKULÁRNEJ PREVENCII

Aspirín v tejto indikácii sa skúmal v deviatich veľkých klinických štúdiách (tab. 1). Metaanalýza z roku 2009, vykonaná expertmi asociácie Anti-Thrombo-

Tab. 1. Charakteristika klinických štúdií s aspirínom v primárnej prevencii. Upraveno dle [5].

Štúdia (rok)	Pacienti	Muži (%)	Priemerný vek (roky)	Dávka aspirínu	Trvanie štúdie (roky)	Primárny cieľ
BDT (1988)	5 139	100	63,6	500 alebo 300 denne	6,0	IM, NCMP alebo KV úmrtie
PHS (1989)	22 071	100	53,8	325 obdeň	5,02	IM, NCMP alebo KV úmrtie
HOT (1998)	18 790	53	61,5	75 denne	3,8	veľké KV príhody
TPT (1998)	5 085	100	57,5	75 denne	6,4	veľké koronárne príhody
WHS (2005)	39 876	0	54,6	100 obdeň	10,1	IM, NCMP alebo KV úmrtie
POPADAD (2008)	1 276	44	60,3	100 denne	6,7	KV úmrtie, IM, NCMP, alebo amputácia
JPAD (2008)	2 539	55	64,5	81 alebo 100 denne	4,37	iné aterosklerotické príhody
AAA (2010)	3 350	28	61,6	100 denne	8,2	(ne)fatálna KV príhoda, NCMP alebo revaskularizácia

AAA – Aspirin for Asymptomatic Atherosclerosis, BDT – British Doctors Trial, HOT – Hypertension Optimal Treatment, JPAD – Japanese Primary Prevention of Atherosclerosis With Aspirin for Diabetes, PHS – Physicians Health Study, POPADAD – Prevention of Progression of Arterial Disease and Diabetes, TPT – Thrombosis Prevention Trial, WHS – Women's Health Study

IM – infarkt myokardu, NCMP – náhla cievna mozgová príhoda, KV – kardiovaskulárne

tic Trialists, zahrnula šesť prvých štúdií z tab. 1, čo predstavovalo súbor asi 95 000 osôb. V priebehu 10 rokov liečby pomocou ASA klesol výskyt infarktu myokardu o šesť prípadov na 1 000 liečených nízko rizikových osôb (kde bolo asi 5% riziko vývoja koronárnej príhody v priebehu 10 rokov podľa Framinghamského skóre), ale výskyt infarktu myokardu poklesol o 19 prípadov na 1 000 liečených stredne rizikových osôb (kde bolo asi 15% riziko vývoja koronárnej príhody v priebehu 10 rokov podľa Framinghamského skóre), no výskyt infarktu myokardu poklesol až o 31 prípadov na 1 000 liečených vysoko rizikových osôb (kde bolo riziko vývoja koronárnej príhody v priebehu 10 rokov až 25 % podľa Framinghamského skóre) [6]. S nárastom KV rizika však stúpalo paralelne i riziko krvácania, a teda pomer risk/benefit vychádzal viac-menej neutrálny. ASA liečba neovplyvnila výskyt náhle cievne mozgové príhody (NCMP).

Iné (štyri) metaanalýzy z rokov 2011 – 2012 pridali k predošlým štúdiám ešte tri ďalšie, novšie štúdie (POPADAD, JPAD a AAA; sú to dolné tri štúdie z tab. 1). Sem boli zaradení o niečo rizikovejší pacienti, keďže trpeli diabetom, periférnym arteriálnym ochorením, či oboma stavmi –

hoci i tu boli pacienti asymptomatickí [5]. Výsledky však boli podobné tým v metaanalýze z roku 2009 [6].

Najčastejším nežiaducim účinkom pri liečbe ASA bolo krvácanie. V prvej metaanalýze (2009) ASA zvyšoval gastrointestinálne a extrakraniálne krvácanie (vyžadujúce transfúziu alebo vedúce k úmrtiu) asi o 50 % (0,10 % za rok v ramene liečby s ASA vs. len 0,07 % za rok pri placebovej liečbe, a teda s relatívnym rizikom, RR 1,54, čo bolo štatisticky významné). U KV vysoko rizikových osôb je to o 22 krvácaní viac na 1 000 liečených ASA, zatiaľ čo u nízko rizikových osôb je to len o štyri krvácania viac na 1 000 liečených ASA [6].

ASA zvyšuje taktiež riziko vzniku hemoragickej cievnej mozgovej príhody. Metaanalýza 16 placebo kontrolovaných štúdií (so zaradením asi 55 460 chorých) preukázala, že ASA zvyšuje relatívne riziko hemoragickej mozgovej príhody s RR 1,84, čo je významné. Absolútne vyjadrené je to o 12 nových prípadov mozgového krvácania viac na 10 000 chronicky liečených pomocou ASA [8]. Prvá metaanalýza (rok 2009, ATT Collaboration) udávala štatisticky významné 22 % ATT zvýšenie incidencie hemoragickej mozgovej príhody u chorých liečených ASA [9].

ASPIRÍN V PRIMÁRNEJ PREVENCIÍ RAKOVINY

V poslednej dekáde sa ukázalo, že liečba pomocou ASA významne ovplyvňuje onkologickú mortalitu, najprv zistenú pri kolorektálnej rakovine, neskôr aj pri iných nádoroch, hlavne adenokarcinómoch. Metaanalýza (v ôsmich klinických štúdiách, primárna i sekundárna KV prevencia) preukázala, že celková mortalita bola 10,2 % v podskupine s liečbou ASA vs. 11,1 % bez liečby ASA – s RR 0,92 (štatisticky významné), a v časovej analýze (s pomocou údajov zo siedmich klinických štúdií) sa zistila významná redukcia celkovej mortality až o 18 % (RR 0,82) [10]. Toto **zníženie mortality** bolo relevantné aj po piatich rokoch liečby (RR 0,66) a trvalo i po 20 rokoch, **ako pri gastrointestinálnych, tak aj pri solidných nádoroch** s RR 0,65 s dobrým efektom liečby [10].

DNEŠNÉ ODPORÚČANIA PRE LIEČBU S ASA V PRIMÁRNEJ KARDIOVASKULÁRNEJ PREVENCIÍ

Európske kardiologické odporúčania (rok 2012) neodporúčajú podávať ASA osobám bez KV alebo cerebrovaskulárneho ochorenia, nakoľko ri-

ziko hemorágie je tu nadmerne zvýšené (stanovisko je vyjadrené ako trieda odporúčaní III s dôkazmi v úrovni B).

Riziko dnes zaraďovaných osôb do primárnej KV prevencie, zdá sa, je oveľa nižšie než v minulosti, t. j. v období, keď sa spomínané skórovacie systémy tvorili. V súčasnosti totiž máme k dispozícii aj iné preventívne prístupy, ako sú zlepšenie životného štýlu, liečba statínmi, ACE-inhibítormi a sartinami, ktoré odoberajú priestor pre benefit aspirínu.

To, čo vlastne potrebujeme v klinickej praxi pri primárnej prevencii, je **zadefinovať hladinu KV rizika** u konkrétnej osoby. **Nad touto prahovou hodnotou KV rizika budeme liečbu ASA odporúčať, pod ňou však nie.** Najlepším prístupom tu je ten, ktorý pochádza od pracovnej skupiny pre trombózu v rámci Európskej kardiologickej spoločnosti. **Prahovú hodnotu spomínaného KV rizika tvorí možný budúci výskyt „infarktu myokardu, mozgovej cievnej príhody či KV úmrtia“ v intenzite ≥ 2 prípady premietnuté na 100 osobo-rokov, ak daná osoba nemá zvýšené hemoragické riziko** [5]. **Toto „prahové riziko“ korešponduje s hodnotou SCORE rizika asi v úrovni 7 – 10 % v priebehu 10 rokov** [4,6].

Okrem ASA môžeme v primárnej KV prevencii siahať aj po nefarmakologickom prístupe.

Podakovanie

Práca bola podporená grantmi Vedeckej grantovej agentúry MŠ SR VEGA 1/0939/14 a VEGA 1/0886/14.

Literatúra

1. Libby P. The molecular mechanism of the thrombotic complications of atherosclerosis. *J Intern Med* 2009; 263(5): 517–527. doi: 10.1111/j.1365-2796.2008.01965.x.
2. Hamm CW, Bassand JP, Agewall S et al. ESC guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: the Task Force for the management of Acute Coronary Syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC) *Eur Heart J* 2011; 32(23): 2999–3054. doi: 10.1093/eurheartj/ehr236.
3. Steg PG, James SK, Atar D et al. ESC guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2012; 33(20): 2569–2619. doi: 10.1093/eurheartj/ehs215.
4. Baigent C, Blackwell L, Collins R et al. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2009; 373(9678): 1849–1860. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60503-1.
5. Halvorsen S, Andreotti F, Xen Berg JM et al. Aspirin therapy in primary cardiovascular disease prevention. *J Amer Coll Cardiol* 2014; 64(3): 319–327. doi: 10.1016/j.jacc.2014.03.049.

6. Vandvik PO, Lincoff AM, Gore JM et al. Primary and secondary prevention of cardiovascular disease: Antithrombotic therapy and prevention of hrombosis, 9th edition: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141(4): e637S–e668S. doi: 10.1378/chest.11-2306.

7. Perk J, De Backer G, Gohlke H et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur Heart J* 2012; 33(13): 1635–1701. doi: 10.1093/eurheartj/ehs092.

8. Cattaneo M. Haemorrhagic stroke during antiplatelet therapy. *Eur J Anaesthesiol Suppl* 2008; 42: 12–15. doi: 10.1017/S0265021507003213.

9. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002; 324(7329): 71–86.

10. Rothwell PM, Fowkes FG, Belch JF et al. Effect of daily aspirin on long-term risk of death due to cancer: analysis of individual patient data from randomised trials. *Lancet* 2011; 377(9759): 31–41. doi: 10.1016/S0140-6736(10)62110-1.

prof. MUDr. Ján Murín, CSc.¹
MUDr. Miroslav Pernický¹
doc. MUDr. Martin Wawruch, PhD.²
¹ I. interná klinika LF UK a UN Bratislava
² Ústav farmakológie a klinickej farmakológie, LF UK Bratislava
jan.murin@gmail.com