

kých příhod celosvětově uznáváno. Role aspirinu v primární prevenci tak jednoznačná není, a vyvíjela se v průběhu dekád s výsledky publikovaných studií, které se poté promítaly v mezinárodních doporučeních. Přelomovým rokem byl rok 2018, kdy byly publikované tři rozsáhlé, primárně preventivní, placebem kontrolované studie u nemocných s diabetem mellitem (4), středním aterosklerotickým rizikem bez diabetu mellitu (5), a u starších pacientů (6). V tomto přehledovém článku budou zmíněny jak historické, tak zejména recentní studie a doporučení ohledně ASA v primární prevenci, a zodpovězeny otázky stran indikace zahájení nebo přerušování léčby tímto preparátem.

## Studie a role ASA v primární prevenci do roku 2018

Dvě historicky nejstarší studie z konce osmdesátých let 20. století – „British male doctors trial (7)“ a „US physicians' health study (8)“ – měly společně to, že zařadily dobrovolníky z řad mužů lékařů (nikoliv žen lékařek), kteří užívali v aktivní léčbě 300–500 mg ASA denně nebo odpovídající placebo/žádnou léčbu. Doba sledování měly obdobnou v rozmezí 5–6 let, a ani jedna ze studií neprokázala snížení kardiovaskulární a celkové mortality. Zatímco menší britská studie (5 139 mužů) vyšla pro aspirin neutrálně, větší americká studie (22 071 mužů) prokázala výrazné snížení výskytu fatálních i nefatálních infarktů myokardu ve skupině s ASA (139 vs. 239; relativní riziko [RR] 0,56, 95% interval spolehlivosti [CI] 0,45–0,70;  $p < 0,0001$ ), ale také zvýšenou incidenci závažných krvácení (RR 1,32, 95% CI 1,25–1,40;  $p < 0,0001$ ). I přes nedostatky tehdejší doby v designu a definicích ischemických endpointů tyto studie naznačily budoucí vývoj v této oblasti – často rozporuplné výsledky různých studií a částečný benefit terapie ASA znevážený rizikem komplikací.

V dalších studiích se investigátoři zaměřili na rizikovější skupiny pacientů (diabetiky, hypertoniky, s hyperlipidemií, kuřáky, obézní a starší pacienty) a začali používat nižší dávku ASA 75–100 mg denně. V italské studii „Primary Prevention Project“ z roku 2001, která randomizovala 4 495 rizikových subjektů k terapii ASA 100 mg denně nebo bez terapie ASA (nezaslepeně), byla zjištěna 44% redukce kardiovaskulárních úmrtí (RR 0,56, 95% CI 0,31–0,99) a 23% redukce všech kardiovaskulárních příhod (RR 0,77, 95% CI 0,62–0,95) při terapii aspirinem, bez ovlivnění celkové mortality. Velkých krvácení bylo 4x více při terapii ASA (6 vs. 24,  $p = 0,0008$ ) v průběhu čtyř let sledování (9).

V neposlední řadě je ve výčtu historických studií nutné zmínit největší primárně preventivní studii provedenou na ženské populaci – americkou „Women's Health Study“, která randomizovala 39 876 dobrovolnic z oblasti zdravotnictví starších 45 let k užívání 100 mg ASA obden nebo placebo, a sledovala je po dobu 10 let (ukončeno v březnu 2004). Výskyt kombinovaného ischemického endpointu se v celé populaci mezi skupinami významně nelišil (RR 0,91, 95% CI 0,80–1,03,  $p = 0,13$ ), ale ve skupině s ASA bylo o 24 % méně ischemických iktů (RR 0,76, 95% CI 0,63–0,93,  $p = 0,009$ ). Tento benefit byl opět „vykoupen“ 22procentním nárůstem gastrointestinálních krvácení (3,8 % vs. 4,6 %, RR 1,22, 95% CI 1,10–1,34,  $p < 0,001$ ) a častějším výskytem žaludečních vředů o 32 % (RR 1,32, 95% CI 1,16–1,50,  $p < 0,001$ ). Studie také provedla četné sub-analýzy a zjistila významnou redukci ischemických příhod při terapii ASA u nekuřáček a žen starších 65 let. Závěrečným bonusem

autorů této práce byla meta-analýza publikovaných studií té doby, která ukázala významné snížení rizika srdečních infarktů u mužů (RR 0,68, 95% CI 0,54–0,86,  $p = 0,001$ ) a ischemických iktů u žen (RR 0,81, 95% CI 0,69–0,96,  $p = 0,01$ ) (10). Na základě těchto výsledků a několika dalších meta-analýz byla nízká dávka aspirinu v roce 2007 doporučena Evropskou kardiologickou společností v primární prevenci u rizikových nemocných (SCORE risk > 10%) za předpokladu dobré kontroly krevního tlaku (11).

Pohled na význam ASA v primární prevenci kardiovaskulárních příhod se dále formoval na základě novějších studií, které zařazovaly pacienty léčené statiny, s výrazně lepší kontrolou hypertenze a nižším podílem kuřáků. Na druhou stranu, bylo zařazováno výrazně více diabetických a obézních pacientů (JPAD, POPAPAD), pacientů s vícečetnými riziky (JPPP), nebo specifické sub-populace, například s nízkým kotníko-pažním indexem (AAA). V důsledku zavedení univerzální definice infarktu myokardu a zpřesnění jeho biochemické diagnostiky se zvýšil počet stanovených nefatálních srdečních infarktů, ale celková a kardiovaskulární mortalita se v průběhu let ve studiích i u pacientů na placebo začala snižovat, pravděpodobně v důsledku zavedení nových léčiv a postupů. Možná vlivem těchto faktů vycházel aspirin v těchto studiích neutrálně; pouze japonská JPPP (Japanese Primary Prevention Project) z roku 2014 s celkovým počtem 14 464 subjektů s riziky (diabetes mellitus 34 %, hyperlipidemie 72 %, hypertenze 85 %, průměrný věk 71 let, kouření 13 %) prokázala významné snížení nefatálních infarktů ve větví s ASA (poměr rizik [HR] 0,53, 95% CI 0,31–0,91;  $p = 0,02$ ), ale opět za cenu významného zvýšení krvácení vyžadujícího krevní převod nebo hospitalizaci (HR 1,85, 1,22–2,81;  $p = 0,004$ ) (12). Evropská doporučení pro prevenci kardiovaskulárních onemocnění z roku 2016 na tyto závěry zareagovala a jednoznačně nedoporučila užívání ASA u nemocných v primární prevenci (míra doporučení III [úroveň důkazů A] u diabetiků, míra doporučení III [B] v celkové populaci) (13).

## Primárně preventivní studie s ASA v roce 2018

Přelomovým rokem byl rok 2018, kdy byly publikovány tři rozsáhlé randomizované, placebem kontrolované studie s ASA 100 mg denně, z nichž každá cílila na jinou rizikovou populaci. Mezinárodní studie ARRIVE (Aspirin to Reduce Risk of Initial Vascular Events) randomizovala 12 546 žen (> 60 let) a mužů (> 55 let) se stanoveným desetiletým kardiovaskulárním rizikem 10–20 % (střední riziko 17,3 %) dle uznávaných evropských i amerických rizikových skórovacích systémů. Pacienti s diabetem mellitem, anamnézou žaludečního krvácení nebo se současnou rizikovou medikací (antikoagulantia, nesteroidní antiflogistika) nebyli zařazeni. V průběhu pětileté střední doby sledování nebyl zaznamenán významný rozdíl ve výskytu primárního ischemického endpointu složeného z kardiovaskulárního úmrtí, infarktu myokardu, nestabilní anginy pectoris, cévní mozkové příhody nebo tranzitorní ischemické ataky mezi subjekty s ASA oproti placebové větví (HR 0,96, 95% CI 0,81–1,13;  $p = 0,60$ ), nelišil se ani výskyt jednotlivých součástí kombinovaného endpointu. Gastrointestinálních krvácení bylo více ve větví s ASA (HR 2,11, 95% CI 1,36–3,28;  $p = 0,0007$ ), četnost hemoragických cévních mozkových příhod byla v obou skupinách podobná (8/6270 vs. 11/6276). Přestože se na konci ukázalo, že výskyt sledovaných příhod byl výrazně