

nižší, než předpověděly skórovací systémy, a relevantnost závěrů lze tedy spíše aplikovat na populaci s nižším kardiovaskulárním rizikem, studie poskytla důležitou informaci o vztahu compliance k léčbě ASA a výskytem ischemických příhod. V per-protokol analýze, kam byli zahrnuti pouze subjekty správně a trvale užívající medikaci, byl zjištěn významný pokles incidence infarktu myokardu téměř o polovinu ve skupině užívajících ASA (HR 0,53, 95% CI 0,36–0,84,  $p = 0,0056$ ) a silný trend k poklesu primárního kombinovaného endpointu (5). Bohužel, ani výskyt krvácivých komplikací v per-protokol analýze, ani četnost gastroprotektivní medikace inhibitory protonové pumpy (PPI) nebyly publikovány.

Přestože u diabetiků bylo prokázáno cca třikrát vyšší riziko kardiovaskulárních příhod (14), předchozí primárně preventivní studie s ASA zařazovaly diabetiky velmi zřídka nebo měli malý počet pacientů. Zajímavým a terapeuticky atraktivním zjištěním jiných meta-analýz byla snížená incidence gastrointestinálních nádorů (zejména kolorektálního karcinomu) o 30–40 % při terapii ASA (15). Druhá významná studie z roku 2018 – britská studie ASCEND (A Study of Cardiovascular Events in Diabetes) se zaměřila na diabetickou populaci s dalšími cévními riziky, ale bez klinicky manifestní aterosklerotické příhody (4). U 15 480 mužů a žen minimálního věku 40 let zjišťovala efektivitu preventivního podávání ASA 100 mg denně na snížení incidence ischemických příhod, ale také na snížení výskytu gastrointestinálních nádorů a bezpečnost léčby. Při střední době sledování 7,4 let bylo užívání aspirinu spojeno s 12% redukcí primárního kombinovaného cévního endpointu (nefatální infarkt myokardu, nefatální ischemická mozková příhoda nebo tranzitorní ataka, vaskulární úmrtí s vyřazením mozkových krvácení, RR 0,88, 95% CI 0,79–0,97,  $p = 0,01$ ); jednotlivé složky kombinovaného cíle nebyly významně ovlivněny. Stran krvácivých komplikací nebyl rozdíl ve výskytu mozkových (0,3 % vs. 0,3 %) ani fatálních krvácení (0,2 % vs. 0,2 %), ale závažných hemorragií z gastrointestinálního traktu i celkově všech závažných krvácení bylo ve skupině s ASA o 36 %, respektive 29 % více (RR 1,36, 95 % CI 1,05–1,75; a RR 1,29, 95% CI 1,09–1,52,  $p = 0,003$ ). Nutno podotknout, že čtvrtina subjektů ve studii užívala PPI. Lze tedy shrnout, že mírný protektivní účinek u diabetické populace užívání ASA měla, zejména u mladších (< 60 let) obézních diabetiků, ale bylo spojeno s neúměrně vysokým rizikem krvácení. Bohužel, pozitivní vliv ASA na snížení incidence nádorů trávicího traktu, respektive všech nádorů, při již relativně dlouhodobém sledování v této studii také nebyl potvrzen (2,0 % vs. 2,0 %, RR 0,99, 95% CI 0,80–1,24; a 11,6 % vs. 11,5 %, RR 1,01, 95% CI 0,92–1,11).

Největší primárně preventivní studií s ASA byla americko-australská studie ASPREE (Aspirin in Reducing Events in the Elderly), která se zaměřila na populaci starších pacientů (běloši > 70 let, černoši a Hispánci > 65 let). Vyšší věk je dlouhodobě známý rizikový faktor cévních příhod, ale také krvácivých příhod. Vaskulární příhody mají velký podíl na rozvoji demence a nesoběstačnosti starších nemocných (16). Studie ASPREE tedy nehodnotila pouze výskyt klasických kardiovaskulárních příhod (včetně hospitalizací pro srdeční selhání) a krvácivých komplikací (sekundární cíle), ale jako primární kombinovaný endpoint byla zvolena kombinace úmrtí, demence a fyzické nesoběstačnosti. Účastníci studie nesměli mít dekompenzovanou hypertenzi, demenci, indikaci antikoagulace nebo

vysoké riziko anémie, a museli být plně soběstační. V průběhu téměř pětiletého sledování nebyl pozorován rozdíl v kombinovaném primárním endpointu mezi skupinami s ASA a bez ASA (HR 1,01; 95% CI 0,92–1,11,  $p = 0,79$ ), nicméně celková mortalita byla vyšší ve skupině s ASA (HR 1,14, 95% CI 1,01–1,29) (17). Sekundární kombinovaný kardiovaskulární endpoint se mezi skupinami také nelišil (HR 0,95, 95% CI 0,83–1,08); rozdíl nebyl ani v jediné individuální složce. Nicméně riziko intra- i extrakraniálního krvácení bylo neúměrně zvýšeno ve větvi s ASA (HR 1,38, 95% CI 1,18–1,62,  $p < 0,001$ ). PPI protekci měla pouze čtvrtina subjektů, a riziko krvácení z horního trávicího traktu bylo téměř dvojnásobné ve skupině s ASA (HR 1,87, 95% CI 1,32–2,66). V souvislosti s předchozí studií ASCEND za zmínku stojí fakt, že ve studii ASPREE měly subjekty užívající ASA vyšší riziko úmrtí na nádorové onemocnění (HR 1,31; 95% CI 1,10–1,56), potažmo kolorektální karcinom (HR 1,77; 95% CI 1,02–3,06). Závěrem lze shrnout, že studie ASPREE nepotvrdila předpoklad benefitu preventivního užívání nízkodávkované ASA u starší populace, naopak poukázala na nepřímě-řaná negativa tohoto postupu ve smyslu krvácení i zvýšené mortality (6).

Souhrnné výsledky zmíněných tří primárně preventivních studií jsou uvedeny v tabulce 1.

## Recentní meta-analýzy primárně preventivních studií s ASA

Zveřejnění výsledků studií z roku 2018 vedlo k provedení několika rozsáhlých meta-analýz. Mahmoud et al. (18) zahrnul 11 studií se 157 248 subjekty a střední dobou sledování 6,6 let. Zjistili, že aspirin nebyl spojen s nižší celkovou mortalitou (HR 0,98, 95% CI 0,93–1,02,  $p = 0,30$ ), ale se zvýšeným výskytem velkého krvácení (HR 1,47, 95% CI 1,31–1,65,  $p < 0,0001$ ) a intrakraniálního krvácení (RR 1,33, 95% CI 1,13–1,58,  $p = 0,001$ ). Významné snížení rizika infarktu myokardu o 18 % zjištěné při analýze všech studií bylo anulováno při sub-analýze studií publikovaných po roce 2000 (HR 0,90, 95% CI 0,79–1,02;  $p = 0,10$ ). Podobné závěry byly nalezeny u sub-populace diabetiků a subjektů s vysokým kardiovaskulárním rizikem.

Zheng et al. (19) provedli meta-analýzu 13 preventivních studií s celkovým počtem 164,225 subjektů (věk 53–74 let, 47 % mužů, 19 % diabetiků, střední 10leté riziko 10,2 %) a délkou sledování 1 050 511 paciento-roků. Aspirin snížil výskyt kardiovaskulární mortality, nefatálního infarktu myokardu a nefatální cévní mozkové příhody (HR 0,89, 95% CI 0,84–0,95), s absolutním snížením rizika o 0,38 % (k zabránění jedné příhody nutno léčit 265 subjektů). Vliv na kardiovaskulární nebo celkovou mortalitu byl neutrální. Z hlediska bezpečnosti byl zjištěn zvýšený výskyt závažných krvácivých příhod (HR 1,43, 95% CI 1,30–1,56) s absolutním zvýšením rizika o 0,47 % (na každých léčených 210 subjektů vznikne jedno velké krvácení). Při sub-analýze 9 studií publikovaných až po roce 2000 s ASA 100 mg denně byla zjištěna redukce primárního kombinovaného ischemického endpointu o 9 % a ischemického iktu o 20 % (HR 0,91, 95% CI 0,84–0,98; respektive HR 0,80, 95% CI 0,74–0,86), ale za cenu neúměrně zvýšeného rizika velkého krvácení o 39 %, intrakraniálního krvácení o 34 % a závažného gastrointestinálního krvácení o 48 % (HR 1,39, 95% CI 1,26–1,53; HR 1,34, 95 % CI 1,13–1,60; HR 1,48, 95% CI 1,28–1,71). Tato meta-analýza nepotvrdila jakoukoli souvislost terapie ASA s incidencí nebo úmrtím na zhoubný nádor.