

Tab. 1. Souhrn primárně preventivních studií s ASA z roku 2018

	ARRIVE (N = 12,546)	ASCEND (N = 15,840)	ASPREE (N = 19,114)
Typ studie	Randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná, multicentrická	Randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná, multicentrická	Randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná, multicentrická
Populace	Střední riziko KVO (bez diabetu mellitu)	Diabetici bez klinicky manifestního KVO	> 70 let (v USA > 65 let) bez KVO, demence, plně mobilní
Střední délka sledování	5 let	7,4 let	4,7 let
Definice a výskyt primárního kombinovaného endpointu	KV úmrtí, IM, NAP, CMP/TIA 4,9% ASA vs. 4,48% placebo; HR 0,96; 95% CI 0,81–1,13; p = 0,60	Vaskulární úmrtí, CMP/TIA 8,5% ASA vs. 9,6% placebo; RR 0,88; 95% CI 0,79–0,97; p = 0,01	Úmrtí, demence, fyzická neschopnost Příhod/1000 pacientoroků: 21,5 ASA vs. 21,2 placebo; HR 1,01; 95% CI 0,92–1,11; p = 0,79
Celková mortalita	HR 0,99; 95% CI 0,80–1,24; p = 0,95	NA	HR 1,14; 95% CI 1,01–1,29; p = NA
KV mortalita	HR 0,97; 95% CI 0,62–1,52; p = 0,90	RR 0,91; 95% CI 0,75–1,10; p = NA	HR 0,82; 95% CI 0,62–1,08; p = NA
GIT krvácení	HR 2,11; 95% CI 1,36–3,28; p = 0,0007	RR 1,36; 95% CI 1,05–1,75 p = NA	HR 1,87; 95% CI 1,32–2,66; p = NA (horní GIT) HR 1,36; 95% CI 0,96–1,94; p = NA (dolní GIT)
Intracerebrální krvácení	NA	RR 1,22; 95% CI 0,82–1,81 p = NA	HR 1,50; 95% CI 1,11–2,02; p = NA

ASA – acetylsalicylová kyselina; CI – 95% interval spolehlivosti; CMP – centrální mozková příhoda; GIT – gastrointestinální trakt; HR/RR – poměr rizik; IM – infarkt myokardu; KV – kardiovaskulární; KVO – kardiovaskulární onemocnění; NA – chybí údaje; NAP – nestabilní angina pectoris; TIA – tranzitorní ischemická ataka
Tučně vyznačeny významné rozdíly mezi skupinou ASA a placebem.

Gelbenegger et al. (20) čerpali ze stejných studií jako předchozí autoři a dospěli k podobným výsledkům. Svoji práci ale obohatili o analýzu čistého klinického benefitu. Zjistili, že přínos terapie ASA adjustovaný na riziko mortality jednotlivých nežádoucích příhod byl neutrální (střední navýšení o 0,034 %; 95% CI -0,184 – +0,252 %), a také benefit ze snížení výskytu kombinovaného ischemického endpointu byl zcela znevážen výskytem závažného krvácení (RR 1,01; 95% CI 0,97–1,05, p = 0,54). Autoři našli významnou interakci efektu léčby aspirinem na redukcii nežádoucích kardiovaskulárních příhod (MACE) u tří podskupin subjektů: 1/Pacienti na terapii statinem měli 12% redukcii rizika MACE (RR 0,88, 95% CI 0,80–0,96), pacienti bez terapie statinem riziko snížené neměli. Vysvětlením této interakce může být lipid-stabilizační a částečný anti-agregační účinek statinů a synergismus účinku s ASA. 2/ Nekuřáci měli 10% redukcii rizika MACE (RR 0,90, 95% CI 0,82–0,99), kuřáci dokonce vykazovali trend k vyššímu riziku MACE při terapii ASA (RR 1,11, 95% CI 0,96–1,28, p = 0,16). Příčinou této interakce může být snížení anti-agregačního účinku ASA kouřením. 3/Muži měli 11% redukcii rizika MACE (RR 0,89, 95% CI 0,83–0,95, p = 0,0008), tento benefit nebyl pozorován u žen. Vyšší efektivita aspirinu u mužů již byla zjištěna ve starších meta-analýzách, a je zřejmě spojena s celkově vyšším kardiovaskulárním rizikem u mužů a přítomností specifických rizikových faktorů (např. zastoupení kuřáků).

Současná doporučení a budoucí perspektivy

Oproti doporučením před rokem 2018, kdy byl aspirin v primární prevenci de facto zavržen, současná platná doporučení přiznávají jistou kontroverzi v datech, a v selektovaných případech preventivní užívání umožňují. Konkrétně, americká ACC/AHA 2019 guidelines (21) doporučují zvážit podávání 75–100 mg ASA denně v prevenci aterosklerotických příhod u dospělých subjektů ve věku 40–70 let, kteří jsou ve vyšším kardio-vaskulárním riziku (tedy včetně diabetiků), ale nemají zvýšené riziko krvácení (míra doporučení IIb [A]). Rutinní podávání aspirinu osobám starším 70 let nebo osobám s vyšším rizikem

krvácení je nedoporučeno (míra doporučení III [B,C]). Evropská ESC 2021 guidelines (22) doporučují zvážení indikace nízkodávkované ASA u diabetiků s vysokým nebo velmi vysokým kardiovaskulárním rizikem, bez současné kontraindikace k léčbě ASA (míra doporučení IIb [A]), a důrazně nedoporučují nasazení ASA subjektům s nízkým/středním kardiovaskulárním rizikem z důvodu převažujícího budoucího rizika krvácení (míra doporučení III [A]). Z obou doporučení souhlasně vyznívá nutnost korekce a modulace ovlivnitelných rizikových faktorů (kouření, obezity, hypertenze, diabetu mellitu, hyperlipidemie atd). Pozitivní efekt těchto opatření je neoddiskutovatelný, a nezvyšují riziko krvácení.

Ze závěrů doporučení vyplývá, že indikaci ASA v primární prevenci je třeba důkladně zvažovat a ctít pravidlo „primum non nocere“. Bezpečnost podávání antiagregační terapie lze zřejmě zvýšit preventivním užíváním inhibitorů protonové pumpy. Evropská doporučení tuto možnost připouští. Původní obavy z dlouhodobých nežádoucích účinků užívání PPI (pneumonie, zlomeniny, střevní infekce [zejména *Clostridium difficile*], chronické selhání ledvin, demence nebo i zvýšená mortalita) byly minimálně v horizontu tříletého sledování vyvráceny (23). Svoji roli ve zvýšení bezpečnosti může sehrát i volba aspirinové formule. Enterosolventní tablety s delším uvolňováním jsou považovány za bezpečnější, nicméně jejich efektivita inhibice tvorby tromboxanu a následný anti-agregační potenciál je mnohem nižší než rychle působícího aspirinu (24). V tomto ohledu je nadějná nová formule – aspirin-phosphatidylcholinový komplex (PL2200), který má prokázanou stejnou efektivitu, ale významně redukuje riziko žaludečních ulcerací o 70 % (25). Tento aspirin zatím není v naší republice k dispozici.

Stanovení kalciového skóre a jeho přínos v upřesnění rizika aterosklerotických příhod nad rámec skórovacích systémů je využíváno například k posouzení indikace statinové terapie. V rozhodovacím procesu o zahájení preventivní ASA dosud využíváno nebylo. Nicméně, v recentní americké 'Dallas Heart Study' (26) autoři po dobu 10 let sledovali 2 191 subjektů s různým aterosklerotickým rizikem (nízké skóre dle ASCVD score <5%, střední 5–20%, vysoké > 20%), kteří neužívali ASA, ale měli stanovené kal-