

Νεότερα δεδομένα για τον ρόλο της ασπιρίνης στην πρωτογενή πρόληψη των καρδιαγγειακών παθήσεων αθηρωσκληρωτικής αιτιολογίας

ΜΑΡΙΑ ΚΟΥΣΤΑ¹, ΒΛΑΣΙΟΣ ΠΥΡΓΑΚΗΣ¹, ΓΟΥΔΕΒΕΝΟΣ ΓΙΑΝΝΗΣ²

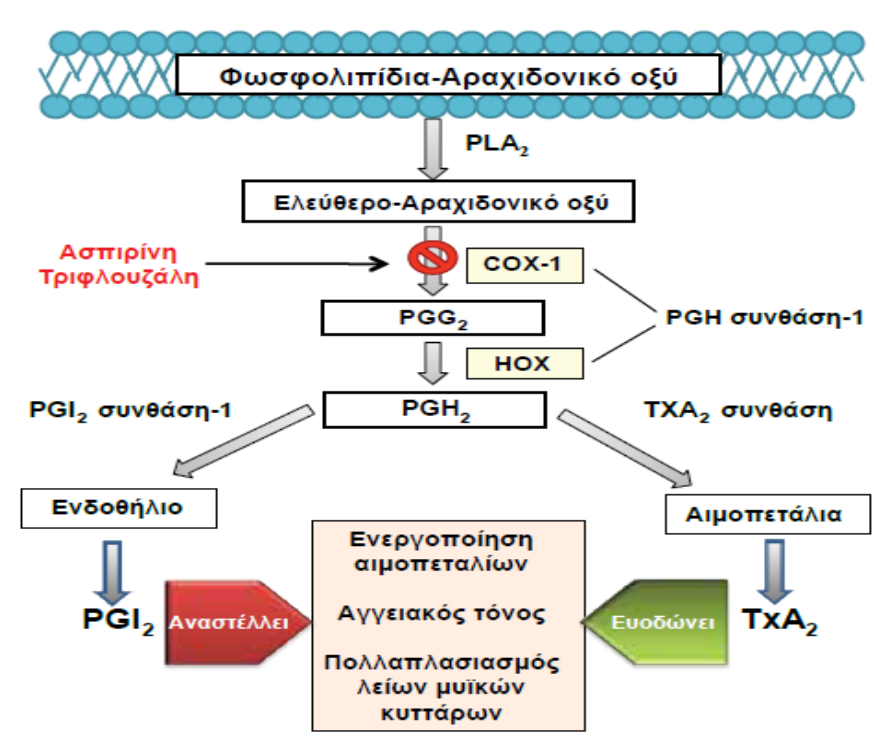
¹ Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών Γ. Γεννηματάς, ²Ιατρική Σχολή Ιωαννίνων

Λέξεις Ευρητηρίου: Ασπιρίνη, πρωτογενής πρόληψη, καρδιαγγειακά νοσήματα, διαβήτης

Για χιλιάδες χρόνια, τα εκχυλίσματα από τον φλοιό της ιτιάς είχαν χρησιμοποιηθεί ως αναλγητικά και αντιπυρετικά.¹ Τον 19ο αιώνα, Γερμανοί χημικοί άλλαξαν την ιστορία, προσθέτοντας μία ακετυλική ομάδα σε ένα από τα συστατικά αυτού του φλοιού, ώστε να τον καταστήσουν περισσότερο εύγευστο. Το 1899 η εταιρεία Bayer πατεντάρισε το φάρμακο, το ονόμασε ασπιρίνη και άρχισε να το πουλάει σε όλο τον κόσμο. Αυτή η συγκεκριμένη ομάδα ακετυλίου έδωσε τη δυνατότητα στο ακετυλοσαλικυλικό οξύ, τη γνωστή πλέον ασπιρίνη, να ακετυλιώνει κατά μη αντιστρεπτό τρόπο το αμινοξύ σερίνη στην ενεργό θέση της κυκλο-οξυγενάσης (COX),

αναστέλλοντας τη δράση της τελευταίας στη σύνθεση των προσταγλαδινών (εικόνα 1).

Σε ορισμένες κυτταρικές ομάδες αυτό έχει ως αποτέλεσμα την εμφάνιση αναλγητικών, αντιπυρετικών, καθώς και αντιφλεγμονωδών ιδιοτήτων, έως ότου αναγεννηθεί νέο COX. Στην ομάδα των αιμοπεταλίων η επίδραση της ασπιρίνης επιφέρει ένα σχετικά πιο μόνιμο αποτέλεσμα, μιας και τα απύρρηνα αιμοπετάλια δεν έχουν την ικανότητα αντικατάστασης του ανενεργού παράγοντα COX-1. Η παρατεταμένη δράση του μορίου της ασπιρίνης στη δράση των αιμοπεταλίων



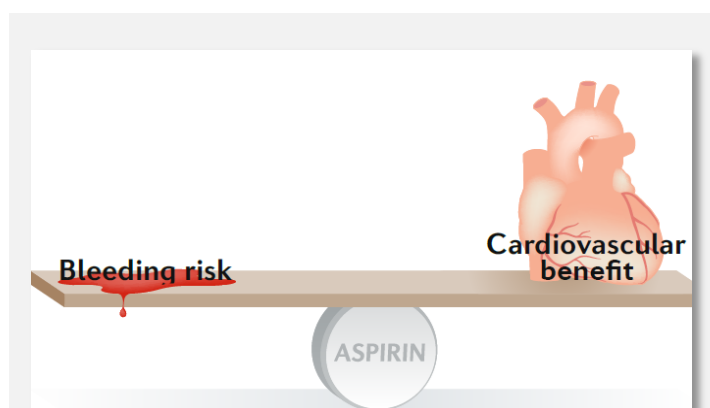
Εικόνα 1. Θέση δράσης της ασπιρίνης

διερευνήθηκε από τον John Vane (βραβείο Nobel 1971) το χρονικό διάστημα που εδραιώθηκε η επιστημονική γνώση για τον ρόλο τους στα οξέα αθηροθρομβωτικά αγγειακά συμβάματα.

Η μείωση της δραστηριότητας των αιμοπεταλίων αποτελεί στη σημερινή εποχή βασικό θεραπευτικό στόχο, καθώς σχετίζεται τόσο με τις ωφέλιμες όσο και με τις επιβλαβείς δράσεις της ασπιρίνης, κυρίως όσον αφορά στην αναστολή της διαδικασίας σχηματισμού θρόμβων και την αιμορραγία (εικόνα 2).

Η επίδραση αυτή της ασπιρίνης στα αιμοπετάλια οδήγησε σε πολλαπλές μελέτες για την αποτελεσματικότητά της στην

πρόληψη των οξέων στεφανιαίων συνδρόμων και την πορεία των μετέπειτα αγγειακών παρεμβάσεων. Για παράδειγμα, στη μελέτη ISIS-2² συμμετείχαν 17.187 άτομα, τα οποία είχαν υποστεί οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου και τυχαιοποιήθηκαν σε ομάδα έγχυσης στρεπτοκινάσης, ομάδα συνχορήγησης και



Εικόνα 2. Ο θεραπευτικός στόχος της ασπιρίνης είναι η μείωση των καρδιαγγειακών συμβαμάτων και η στο ελάχιστο δυνατόν μείωση των αιμορραγιών

ασπιρίνης και ομάδα χορήγησης εικονικού φαρμάκου. Η ασπιρίνη φάνηκε πως μείωσε σημαντικά τον κίνδυνο σοβαρών αγγειακών συμβαμάτων, συμπεριλαμβανομένου και του θανάτου, οφέλη τα οποία είναι εμφανή μέσα σε λίγες μόνο ημέρες από τη χορήγηση σε συνδυασμό με μικρό κίνδυνο αιμορραγικών εκδηλώσεων. Παρόμοια σε άλλες μελέτες όπου ακολουθήθηκαν ενδαγγειακές παρεμβάσεις, όπως η τοποθέτηση stent, η ασπιρίνη μείωσε τον κίνδυνο εμφάνισης περαιτέρω συμβαμάτων, πέραν των αιμορραγικών επιπλοκών, τουλάχιστον βραχυπρόθεσμα. Γι' αυτόν τον λόγο, η πλειονότητα των κατευθυντήριων οδηγιών για τα οξέα αγγειακά συμβάματα και τις συνακόλουθες ενδαγγειακές παρεμβάσεις συμφωνούν ότι η ασπιρίνη παραμένει ο βασικός πυλώνας της θεραπείας για τη δευτερογενή πρόληψη.³

Το επόμενο εύλογο ερώτημα που προκύπτει είναι, εάν η ασπιρίνη δύναται να παίζει σημαντικό ρόλο στην πρόληψη των πρωτογενών αγγειακών συμβαμάτων. Αξίζει επίσης να τονιστεί πως υπάρχουν πολλές προκλήσεις στη διεξαγωγή κλινικών δοκιμών για την πρωτογενή πρόληψη, καθώς τα ποσοστά για το πρώτο καρδιαγγειακό σύμβαμα είναι πολύ μικρότερα από τα αντίστοιχα των δευτερογενών, ακόμα και σε πληθυσμούς με μέτρια καρδιαγγειακό κίνδυνο. Αυτό οφείλεται, εν μέρει, στις προκλήσεις που

έχουν δημιουργηθεί σχετικά με την αναγνώριση του καρδιαγγειακού κινδύνου, καθώς και τις συνεχείς βελτιώσεις στην πρόληψη των καρδιαγγειακών νοσημάτων, όπως οι παρεμβάσεις για την διακοπή του καπνίσματος, η αλλαγή των υγιεινοδιαιτητικών συνηθειών και οι παράγοντες που χορηγούνται για τη βελτίωση του λιπιδαιμικού προφίλ των ασθενών. Ως εκ τούτου, οι πληθυσμοί των μελετών και η περίοδος παρακολούθησης αυτών πρέπει να είναι μεγαλύτεροι. Ακόμη, είναι πιο πιθανό για τους ασθενείς να συμμορφώνονται καλύτερα στη λήψη ενός φαρμάκου σε μακροχρόνια βάση, μιας και είναι λογικό να ανησυχούν για την πρόληψη ενός επόμενου συμβάματος. Γι' αυτόν τον λόγο, υπάρχουν λίγες μελέτες στη βιβλιογραφία που αφορούν στην πρωτογενή πρόληψη, με άλλοτε άλλα αποτελέσματα.

Η πρώτη μελέτη που αποδεικνύει πως η ασπιρίνη ωφελεί στην πρωτογενή πρόληψη των καρδιαγγειακών νοσημάτων είναι η Physicians Health Study,⁴ σύμφωνα με την οποία η ασπιρίνη μείωσε τον καρδιαγγειακό κίνδυνο κατά 12%, ποσοστό που δεν είναι τόσο δραματικό σε σχέση με το αντίστοιχο 22% της δευτερογενούς πρόληψης.⁵ Όταν συμπεριλήφθησαν στη μελέτη μόνο τα 3 πρώτα χρόνια των δοκιμών, η επίδραση της ασπιρίνης σε πρωτογενή συμβάματα

ομοιάζε περισσότερο με αυτά των δευτερογενών, καθώς παρατηρήθηκε μείωση κατά 18%.⁶ Η επικρατέστερη εξήγηση είναι ότι οι συμμετέχοντες στη μελέτη δεν συνέχιζαν να λαμβάνουν την ασπιρίνη τα μετέπειτα χρόνια, γεγονός που οδήγησε σε μείωση του προστατευτικού οφέλους. Μία πιθανότητα της διακοπής της ασπιρίνης είναι οι αιμορραγικές εκδηλώσεις, οι οποίες είναι πιο συχνές στους πληθυσμούς χωρίς καρδιαγγειακό ιστορικό και στην πλειονότητά τους δεν ήταν σοβαρές. Επίσης, για πολλούς ασθενείς ο κίνδυνος μιας σοβαρής αιμορραγίας μπορεί να υπερκαλύψει ένα ενδεχόμενο μελλοντικό καρδιαγγειακό σύμβαμα. Ως αποτέλεσμα όλων αυτών, οι παρούσες κατευθυντήριες οδηγίες διαφέρουν ως προς τον ρόλο που κατέχει η ασπιρίνη στην πρωτογενή πρόληψη. Η Αμερικανική Ομάδα Προληπτικών Υπηρεσιών συστήνει στην ιατρική κοινότητα να εξετάζουν την έναρξη της ασπιρίνης, αφού λάβουν υπόψη τους τόσο την επίδρασή της στην πρωτογενή πρόληψη και τις αιμορραγικές επιπλοκές όσο και τα μακροπρόθεσμα αποτελέσματα στη μείωση του κινδύνου εμφάνισης καρκίνου του παχέος εντέρου. Για αυτόν τον λόγο, συστήνεται η χορήγηση ασπιρίνης με βάση τον καρδιαγγειακό κίνδυνο κάθε ασθενούς και αναλόγως με την πιθανότητα εμφάνισης αιμορραγικών επιπλοκών. Όλα τα προαναφερθέντα πρέπει να εξετάζονται

πάντα υπό το πρίσμα της ιδιοσυγκρασίας των ασθενών, της ηλικίας και του υπολογιζόμενου προσδόκιμου επιβίωσης.⁷

Πρόσφατα δημοσιεύθηκαν 3 μελέτες, οι οποίες προσπάθησαν να αναλύσουν και να αντιμετωπίσουν τους περιορισμούς που αφορούν στα υπάρχοντα δεδομένα για την πρωτογενή πρόληψη της καρδιαγγειακής νόσου.

Η μελέτη ARRIVE (Aspirin to Reduce Risks of Initial Vascular Events) τυχαιοποίησε 12.456 άτομα, μετρίου κινδύνου (10 ετής Καρδιαγγειακός κίνδυνος 10-20%) σε 2 ομάδες, όπου η πρώτη έλαβε 100mg ασπιρίνης ημερησίως, ενώ η δεύτερη εικονικό φάρμακο.⁸ Οι συμμετέχοντες ήταν άνδρες ≥ 55 ετών ή γυναίκες ≥ 60 ετών και ο μέτριος καρδιαγγειακός κίνδυνος ορίστηκε ως ≥ 3 παράγοντες κινδύνου (κάπνισμα, δυσλιπιδαιμία, αρτηριακή υπέρταση ή θετικό οικογενειακό ιστορικό), ενώ εξαιρέθηκαν οι πάσχοντες από Σακχαρώδη Διαβήτη. Μετά από 5 έτη παρακολούθησης, [διεξήχθη τη χρονική περίοδο 2007-16 και η παρακολούθηση διήρκεσε (διάμεσος χρόνος) 5 χρόνια] το ποσοστό των καρδιαγγειακών συμβαμάτων ήταν το 1/3 αυτού που αναμενόταν, ενώ δεν παρατηρήθηκε διαφορά σε βασικά καταληκτικά σημεία (θάνατος που οφείλεται στην καρδιαγγειακή νόσο, οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, ασταθής

στηθάγχη, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο ή παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο), όπου 269 συμμετέχοντες (4,3%) στην ομάδα της ασπιρίνης και 281 (4,5%) στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου εμφάνισαν τα προαναφερθέντα (HR=0,96, ΔΕ 0,81-1,13, p=0,60). Ο αριθμός των σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν συγκρίσιμος και στις 2 ομάδες. Η συνολική θνητότητα ήταν 2,5% και στις δύο ομάδες. Η επίπτωση των αιμορραγιών ήταν χαμηλή (<1%) αλλά του γαστρεντερικού συστήματος ήταν μεγαλύτερη σε όσους έλαβαν ασπιρίνη (0,97% vs 0,46%, p=0,0007), αν και αυτό αφορούσε ήπια επεισόδια. Ένα σημαντικό στοιχείο της μελέτης αυτής είναι ότι, παρότι συμπεριλήφθησαν άτομα μετρίου καρδιαγγειακού κινδύνου, τα ποσοστά εκδήλωσης ΕΜ ή ΑΕΕ αντικατοπτρίζει έναν πληθυσμό χαμηλότερου κινδύνου (περίπου 4% στις δυο ομάδες). Ακόμη, επειδή παρατηρήθηκε σημαντικό ποσοστό διακοπής του φαρμάκου, τα αποτελέσματα περιορίστηκαν σε όσους ακολούθησαν την ενδεδειγμένη θεραπεία, όπως αυτή ορίστηκε σε προηγούμενες κλινικές δοκιμές.

Η μελέτη ASCEND (A Study of Cardiovascular Events in Diabetes) διεξήχθη ώστε να μελετηθεί ο ρόλος της ασπιρίνης στην πρωτογενή πρόληψη σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη, ο οποίος θεωρείται ισοδύναμος στεφανιαίας νόσου.¹⁰ Συνολικά

15.480 διαβητικοί ασθενείς >40 ετών (ηλικία 63 έτη, άνδρες 64%, 94% τύπου 2, 83% υπέρβαροι, 62% υπέρτασικοί) τυχαιοποιήθηκαν σε 2 ομάδες: η πρώτη έλαβε 100mg ασπιρίνης ημερησίως και η δεύτερη εικονικό φάρμακο. Σε ένα μέσο χρονικό διάστημα παρακολούθησης 7,4 ετών όσοι έλαβαν ασπιρίνη εμφάνισαν σημαντική μείωση του πρωτογενούς καταληκτικού σημείου (θάνατος ανεξαρτήτου αιτιολογίας, οξύ ΕΜ, ΑΕΕ, παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο, σε ποσοστό 8,5% (658 συμμετέχοντες) συγκριτικά με 9,6% (743 συμμετέχοντες) της ομάδας του εικονικού φαρμάκου (RR=0,88, ΔΕ 0,79-0,97, p=0,01). Οι μείζονες αιμορραγίες ήταν συχνότερες στην ομάδα της ασπιρίνης (4,1% VS 3,2%, p=0,003) και αφορούσαν στην πλειονότητά του το γαστρεντερικό σύστημα. Σημαντική διαφορά δεν παρατηρήθηκε ούτε στην επίπτωση καρκίνου του γαστρεντερικού (157 συμμετέχοντες [2,0%] και 158 [2,0%], αντίστοιχα) ή του συνόλου των καρκίνων. Στο πλαίσιο του καλά θεραπευμένου διαβητικού πληθυσμού το όφελος από τη μείωση των αγγειακών συμβαμάτων χάθηκε από την αύξηση των σοβαρών αιμορραγιών

Η μελέτη ASPREE (Aspirin in Reducing Events in the Elderly) σχεδιάστηκε για να διερευνήσει τον ρόλο της ασπιρίνης στην πρωτογενή πρόληψη σε ηλικιωμένους.

Μελετήθηκαν 19.114 ασθενείς >70 ετών από ΗΠΑ και Αυστραλία, χωρίς άνοια, αναπηρία ή γνωστό Καρδιαγγειακό Νόσημα τυχαιοποιήθηκαν στην ομάδα της ασπιρίνης (100mg ημερησίως) και στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Τα πρωτογενή καταληκτικά σημεία ήταν ο θάνατος ανεξαρτήτου αιτιολογίας, η άνοια και η σωματική δυσλειτουργία. Η μελέτη διεκόπη μετά από μέσο χρονικό διάστημα παρακολούθησης 4,7 ετών. Δεν παρατηρήθηκε σημαντική διαφορά στα πρωτογενή καταληκτικά σημεία (21,5 VS 21,2 επεισόδια/1000 άτομα/έτη), ενώ τα αποτελέσματα για μείζονα καρδιαγγειακά συμβάματα στην ομάδα της ασπιρίνης ομοιάζαν σε σχέση με αυτά προηγούμενων μελετών (7,8 VS 8,8/1000 άτομα/έτη) (HR=0,87, ΔΕ 0,77-1,03). Επίσης, τα ποσοστά αιμορραγιών ήταν υψηλότερα σε όσους ελάμβαναν ασπιρίνη (8,6 VS 6,2/1000/έτη, $p<0,001$), κατά πλειοψηφία από το γαστρεντερικό σύστημα. Αντίθετα, τα ποσοστά των θανατηφόρων αιμορραγιών δεν διέφεραν σημαντικά μεταξύ των 2 ομάδων, παρ' όλο που παρατηρήθηκαν περισσότερες ενδοκράνιες αιμορραγίες στην ομάδα της ασπιρίνης. Ακόμη, σημαντικό γεγονός είναι ότι, σύμφωνα με τη μελέτη ASPREE, αυξάνεται η θνητότητα ανεξαρτήτου αιτίας στην ομάδα της ασπιρίνης (5,9% VS 5,2%, $p<0,05$), το οποίο οφείλεται σε υψηλότερο κίνδυνο

εμφάνισης καρκίνου στην ομάδα αυτή (3,1% VS 2,3%, $p<0,05$). Τα παραπάνω ευρήματα έρχονται σε αντίθεση με προηγούμενα δημοσιευμένα δεδομένα μελετών και η ερμηνεία τους δεν μπορεί να αποσαφηνιστεί.

Μία μετα-ανάλυση του 2019, η οποία περιέλαβε τις 3 νέες μελέτες μαζί με άλλες 10 μελέτες πρωτογενούς πρόληψης, με σύνολο δεδομένων από 164.225 ασθενείς με μέση ηλικία 62 έτη (εύρος 53-74), 47% άνδρες 19% διαβητικοί, καρδιαγγειακό κίνδυνο 10.2% (2.6- 30.9) αποδεικνύει ότι ο εκτιμώμενος κίνδυνος και τα οφέλη από την ασπιρίνη δεν έχει ουσιαστικά αλλάξει¹³ μετά 5 χρόνια παρακολούθηση η καρδιαγγειακή θνητότητα και το μη θανατηφόρο ΕΜ και ΑΕΕ (μειώθηκαν κατά 11%, καθώς μόνο 265 άτομα χρειάστηκαν θεραπευτικές παρεμβάσεις, ενώ ο κίνδυνος των αιμορραγιών αυξήθηκε κατά 43% και αφορούσε 210 ασθενείς. Δεν παρατηρήθηκε σημαντική διαφορά στη συνολική καρδιαγγειακή θνητότητα (μείωση κατά 6%). Επίσης, δεν παρατηρήθηκε συνολικά επίδραση στην εμφάνιση καρκίνου δεδομένο που συμφωνεί με πρότερες μελέτες στις οποίες δεν παρατηρείται αύξηση των νεοπλασιών σε μακροχρόνια διαστήματα παρακολούθησης. Οι παραπάνω επιδράσεις της ασπιρίνης ήταν παρόμοιες και σε ασθενείς με σακχαρώδη

διαβήτη. Μια άλλη μετα ανάλυση του 2019 με 157.248 συμμετοχές με διαβήτη και ψηλού ΚΑ κινδύνου δεν διαπίστωσε διαφορά στη συνολική θνητότητα.¹⁴ Έδειξε μια απόλυτη αύξηση της τάξης του 0,6% στις σοβαρές αιμορραγίες και 0,1% στις ενδοκράνιες. Η μετα ανάλυση έδειξε μείωση των ΕΜ αλλά αυτή η μείωση δεν παρατηρήθηκε όταν αναλύθηκαν μελέτες μετά το 2000.

Σε συνδυασμό με τα δεδομένα προηγούμενων μελετών, οι 3 νέες δημοσιευμένες μελέτες διευκρινίζουν ότι οι εκτιμήσεις για την επίδραση της ασπιρίνης στην πρωτογενή πρόληψη της καρδιαγγειακής νόσου και των αιμορραγικών εκδηλώσεων δεν έχουν αλλάξει σημαντικά, ενώ προσθέτουν πληροφορίες σχετικά με υπερήλικες, διαβητικούς και με πολλαπλούς παράγοντες κινδύνου ασθενείς. Ακόμη, αυτή η μετα-ανάλυση υποδεικνύει ότι η επίδραση της ασπιρίνης στην καρδιαγγειακή νόσο και οι πιθανές αιμορραγίες ακολουθούν μια εξατομικευμένη προσέγγιση, όπως αυτή υποστηρίζεται και από την Αμερικανική Ομάδα Προληπτικών Υπηρεσιών και εξαρτάται από την ικανότητα των επαγγελματιών υγείας να εκτιμούν με σχετική ακρίβεια τον κίνδυνο των μελλοντικών συμβαμάτων. Παρ' όλα αυτά, είναι ευρέως γνωστό πως οι υπολογισμοί αυτοί υπερεκτιμούν τα δεδομένα σε

πληθυσμούς όπου ο καρδιαγγειακός κίνδυνος μειώνεται, όπως στις ΗΠΑ και Ευρώπη. Επίσης, αξίζει να τονιστεί πως ο καρδιαγγειακός κίνδυνος δεν είναι σταθερός κατά τη διάρκεια ετών, όπως για παράδειγμα όταν οι ασθενείς διακόπτουν το κάπνισμα, ρυθμίζουν ορθότερα το λιπιδαιμικό προφίλ και την αρτηριακή πίεση και, γενικότερα υιοθετούν έναν υγιεινότερο τρόπο ζωής. Άλλες κατευθυντήριες οδηγίες, όπως αυτές τις δυσλιπιδαιμίας και της αρτηριακής υπέρτασης, υποστηρίζουν επίσης τη χρήση του υπολογιζόμενου καρδιαγγειακού κινδύνου με σκοπό της προσαρμογή της θεραπείας. Πιθανά, στο μέλλον νέοι δείκτες κινδύνου, οι οποίοι βασίζονται στη γενική και στην τεχνητή νοημοσύνη, θα βελτιώσουν την ικανότητά μας για καλύτερη αξιολόγηση. Ο υπολογισμός του καρδιαγγειακού κινδύνου είναι πολύπλοκος στο να σταθμίζει τις άμεσες επιδράσεις της ασπιρίνης στην καρδιαγγειακή νόσο και στις πιθανές αιμορραγίες, καθώς και στις μακροχρόνιες επιδράσεις στα νεοπλάσματα του παχέος εντέρου, αλλά είναι πιθανότερο να οδηγήσει την ομάδα ασθενών υψηλού κινδύνου σε χορήγηση ασπιρίνης για πρωτογενή πρόληψη.

Συμπερασματικά, νέα δεδομένα από μελέτες που συμπεριλήφθησαν σε μετα-αναλύσεις αποδεικνύουν σε γενικές

γραμμές μία σταθερή γνώση ως προς τον ρόλο της ασπιρίνης στην πρωτογενή πρόληψη των καρδιαγγειακών συμβαμάτων. Η χορήγηση ασπιρίνης δεν μειώνει την θνητότητα στον γενικό πληθυσμό. Φαίνεται να μειώνει την πιθανότητα μη θανατηφόρου ΕΜ και παροδικού αγγειακού εγκεφαλικού. Το τίμημα είναι περισσότερες αιμορραγίες, ήπιες ή μέτριες επί το πλείστον.

Μερικές υποομάδες ωφελούνται περισσότερο (άνδρες, διαβητικοί, με υψηλή πιθανότητα καρδιαγγειακής νόσου). Πριν χορηγηθεί σε αυτές χρειάζεται να συνεκτιμηθεί και ο αιμορραγικός κίνδυνος. Πιθανόν ο έλεγχος των παραγόντων κινδύνου να συνιστά προσφορότερο και ασφαλέστερο τρόπο (όχι οικονομικότερο) μείωσης του καρδιαγγειακού κινδύνου από την χορήγηση ασπιρίνης. Εφαρμόζοντας τα αποτελέσματα των μελετών εξατομικευμένα, πρέπει να λάβουμε υπόψη μας όλες τις θεραπευτικές παρεμβάσεις που πρέπει να γίνουν, ώστε να μειωθεί ο κίνδυνος αυτός. Σε μέρη του κόσμου, όπου ο καρδιαγγειακός κίνδυνος είναι υψηλός ή όπου οι διάφορες παρεμβάσεις πρόληψης δεν είναι ευρέως διαθέσιμες, όπως η χρήση στατινών, η ασπιρίνη ως φαρμακευτικός παράγοντας χαμηλού κόστους μπορεί να παίξει έναν εξίσου πολύ σημαντικό ρόλο. Μετά από την πάροδο 120 ετών, η ασπιρίνη

παραμένει ένα πολύ σημαντικό φάρμακο στη θεραπεία όλων των οξέων αγγειακών συμβαμάτων, μετά από συγκεκριμένες θεραπευτικές παρεμβάσεις, στη δευτερογενή πρόληψη, καθώς και στην πρωτογενή πρόληψη σε συγκεκριμένες πληθυσμιακές ομάδες (πίνακας 1).

Πως θα πορευθεί ο κλινικός Γιατρός;

Σύμφωνα με τις Ευρωπαϊκές οδηγίες,

Εικόνα 3. ACC/AHA Guidelines Πρωτοβάθμιας

2019 ACC/AHA Primary Prevention Guideline		
Updated 2019 recs for aspirin in the primary prevention of ASCVD		
Recommendations for Aspirin Use		
COR	LOE	Recommendations
IIb	A	1. Low-dose aspirin (75-100 mg orally daily) might be considered for the primary prevention of ASCVD among select adults 40 to 70 years of age who are at higher ASCVD risk but not at increased bleeding risk.
III: Harm	B-R	2. Low-dose aspirin (75-100 mg orally daily) should not be administered on a routine basis for the primary prevention of ASCVD among adults >70 years of age.
III: Harm	C-LD	3. Low-dose aspirin (75-100 mg orally daily) should not be administered for the primary prevention of ASCVD among adults of any age who are at increased risk of bleeding.

Πρόληψης

η σύσταση είναι IIIA (πλήρης αντένδειξη). Οι Αμερικάνικες οδηγίες είναι IIβ που σημαίνει ότι χρειάζεται κλινική κρίση.

Πίνακας. Κλινικά χαρακτηριστικά των 3 μελετών με ασπιρίνη για πρωτογενή πρόληψη

	ARRIVE	ASCEND	ASPREE
Έτος δημοσίευσης	2018	2018	2018
Χρονική Περίοδος περισυλλογής	2007-16	2005-11	2010-14
Μέγεθος Δείγματος	12.546	15.480	19.114
Πληθυσμός	Άνδρες >55 ετών και γυναίκες > 60 ετών με 2-4 και > 3 καρδιαγγειακούς παράγοντες κινδύνου αντίστοιχα, μέση ηλικία 64 έτη	Άνδρες και γυναίκες >40 με διαβήτη, μέση ηλικία 63 έτη	Άνδρες και γυναίκες >70, Διάμεση ηλικία 74 έτη
Γυναίκες (%)	30	23	56
Άνδρες	70	63	44
Ομάδα ελέγχου(control)	Placebo	Placebo	Placebo
Περίοδος παρακολούθησης έτη, διάμεσος τιμή	5	7.4	4.7
Καπνιστές (%)	29	8	4
Υπέρταση, Μέση συστολική	63% 145 mmHg,	136 mmHG	75% 139 / 77mmHg
Υπερλιπιδαιμία	58%	Μέση χοληστερόλη 4,2 mmol/l	66% Μέση χοληστερόλη 52 mmol/l
Χρήση Στατινών(%)	43	75	34
Διαβήτης (%)	0	100	11
Παχυσαρκία BMI Kg/m ²	Μέσο BMI 28.4%, >25: 25%	Μέσο BMI 30.7 >25 85%	> 25 30%
Μέση δόση ασπιρίνης(mg)	100	100	100

Πρωτογενές καταληκτικό σημείο Ασπιρίνη vs. placebo	Μείζονα καρδιαγγειακά επεισόδια (658 vs. 743; rate ratio 0.88, 95% CI 0.79–0.97; p=0.01) (269 vs. 281; HR 0.96, 95% CI 0.81–1.13; p=0.60)	Μείζονα καρδιαγγειακά επεισόδια (658 vs. 743; rate ratio 0.88, 95% CI 0.79–0.97; p=0.01)	Θάνατος, άνοια ή μόνιμη φυσική αναπηρία (21.5 vs. 21.2 per 1000 person-years; HR 1.01, 95% CI 0.92–1.11; p=0.79)
Δευτερογενή καταληκτικά σημεία	Σύνθετα και ατομικά αποτελέσματα του χρόνου μέχρι τον Καρδιαγγειακό Θάνατο, το Έμφραγμα του Μυοκαρδίου ή το Εγκεφαλικό (p=NS)	Μείζονα καρδιαγγειακά επεισόδια (833 vs. 936; rate ratio 0.88, 95% CI 0.80–0.97); Καρκίνος Γαστρεντερικού (157 vs. 158; rate ratio 0.99; p=NS)	Μείζονα καρδιαγγειακά επεισόδια (10.7 vs. 11.3 per 1000 person-years; HR 0.95, 95% CI 0.83–1.08)
Καταληκτικό σημείο ασφάλειας	Αιμορραγίες από το ΓΕΣ (61 vs. 29, HR 2.11, 95% CI 1.36–3.28; p=0.0007)	Σοβαρές αιμορραγίες (314 vs. 245; rate ratio 1.29, 95% CI, 1.09–1.52; p=0.003)	Σοβαρές αιμορραγίες (8.6 vs. 6.2 per 1000 person-years; HR 1.38, 95% CI 1.18–1.62; p<0.001)
Ολική Θνητότητα	160 vs 161; HR 0.99, 95% CI 0.80–1.24; p=0.95	748 vs. 792; Rate ratio 0.94, 95% CI 0.85–1.04	12.7 vs. 11.1 per 1000 person-years; HR 1.14, 95% CI 1.01–1.29
Εμφράγματα Μυοκαρδίου-Μη θανατηφόρα	88 vs 98; HR 0.90, 95% CI 0.67–1.20; p=0.46	191 vs. 195; rate ratio 0.98, 95% CI 0.80–1.19	Θανατηφόρα, 171 vs. 184; HR 0.93, 95% CI 0.76–1.15
Εγκεφαλικά	Θανατηφόρα και Μη 75 vs. 67; HR 1.12, 95% CI 0.8–1.55; p=0.51	Μη θανατηφόρα (202 vs. 229; rate ratio 0.88, 95% CI 0.73–1.06	Θανατηφόρα και Μη 148 vs. 167; HR 0.89, 95% CI 0.71–1.11

Βιβλιογραφία

1. Gaziano JM, Greenland P. When should aspirin be used for prevention of cardiovascular events? *JAMA* 2014;312:2503-4.
2. Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. *Lancet* 1988;2:349-60.
3. 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;324:71-86.
4. Steering Committee of the Physicians' Health Study Research Group. Final report on the aspirin component of the ongoing Physicians' Health Study. *N Engl J Med* 1989;321:129-35.
5. Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration, Baigent C, Blackwell L, et al. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2009;373:1849-60.
6. Rothwell PM, Wilson M, Elwin CE, et al. Long-term effect of aspirin on colorectal cancer incidence and mortality: 20-year follow-up of five randomised trials. *Lancet* 2010;376:1741-50.
7. Bibbins-Domingo K; U.S. Preventive Services Task Force. Aspirin Use for the Primary Prevention of Cardiovascular Disease and Colorectal Cancer: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *Ann Intern Med* 2016;164:836-45.
8. Gaziano JM, Brotons C, Coppolecchia R, et al. Use of aspirin to reduce risk of initial vascular events in patients at moderate risk of cardiovascular disease (ARRIVE): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2018;392:1036-46.
9. ASCEND Study Collaborative Group, Bowman L, Mafham M, et al. Effects of Aspirin for Primary Prevention in Persons with Diabetes Mellitus. *N Engl J Med* 2018;379:1529-39.
10. McNeil JJ, Wolfe R, Woods RL, et al. Effect of Aspirin on Cardiovascular Events and Bleeding in the Healthy Elderly. *N Engl J Med* 2018;379:1509-18.
11. McNeil JJ, Nelson MR, Woods RL, et al. Effect of Aspirin on All-Cause Mortality in the Healthy Elderly. *N Engl J Med* 2018;379:1519-28.
12. McNeil JJ, Woods RL, Nelson MR, et al. Effect of Aspirin on Disability-free Survival in the Healthy Elderly. *N Engl J Med* 2018;379:1499-1508.

13. Zheng SL, Roddick AJ. Association of aspirin use for primary prevention with cardiovascular events and bleeding events: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2019; 321: 277-87
14. Abdelaziz HK, Saad M, Pothineni NVK, et al. Aspirin for primary prevention of cardiovascular events. *J Am Coll Cardiol* 2019;73:2915-29

Υπεύθυνος Επικοινωνίας: **Ιωάννης Γουδέβενος**
Ομότιμος Καθηγητής Καρδιολογίας,
Ιατρική Σχολή Ιωαννίνων
Email: igoudev@gmail.com

Aspirin for the Primary Prevention of Cardiovascular Disease

Maria Kousta¹, Vlassios Pyrgakis¹, Ioannis Goudevenos²

¹ General Hospital of Athens "G. Gennimatas, ²Medical School of Ioannina

Cardiovascular disease is the leading cause of death globally, and deaths due to coronary heart disease or stroke account for over half of all cardiovascular deaths in Greece. While many important advances have been made in the treatment and secondary prevention of atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD), morbidity and mortality remain high. Aspirin has been commonly used for the primary and secondary prevention of ASCVD for decades and is an easily accessible therapeutic option. While it is a cornerstone of secondary prevention, its role in primary prevention is less clear and professional guidelines have differed in their recommendations. As literature has substantially evolved over the past 40 years, so too has our understanding of aspirin's role in the primary prevention of ASCVD. This article reviews landmark clinical trials of aspirin in primary prevention and highlights key changes in dosing strategies and demographics.

Key Words: Aspirin, primary prevention, cardiovascular disease, atherosclerosis, diabetes