

Aspiryna w prewencji pierwotnej – najnowsze rekomendacje i potencjał oceny aktywności płytek jako metody zindywidualizowanej kwalifikacji pacjentów

Aspirin for primary prevention – latest recommendations and potential of platelet activity assessment as a method of personalized qualification of patients

Mateusz Wawrzeńczyk, Marcin Grabowski

I Katedra i Klinika Kardiologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny

Streszczenie

Stosowanie kwasu acetylosalicylowego (ASA) w prewencji pierwotnej zdarzeń sercowo-naczyniowych wciąż pozostaje tematem dyskusyjnym z racji równoległego wzrostu ryzyka krwawień. U wielu pacjentów szkody spowodowane tego rodzaju terapią równoważą lub nawet przewyższają korzyści płynące ze skutecznego zapobiegania zawałom czy udarom. Zgodnie z opublikowanymi w 2022 r. wytycznymi US Preventive Services Task Force (USPSTF) prewencja pierwotna z ASA u osób w wieku 40-59 powinna być stosowana z ostrożnością, a u starszych pacjentów nie powinna być stosowana w ogóle. Jedną z przyczyn wysokiej częstości powikłań tej terapii jest wciąż niewystarczająco dokładna ocena ryzyka sercowo-naczyniowego przed jej rozpoczęciem. W przeciwieństwie do innych farmakologicznych narzędzi prowadzenia prewencji pierwotnej (stosowanie statyn, leków hipotensyjnych, leków hipoglikemizujących), w przypadku ASA w praktyce klinicznej nie korzysta się ze specyficznego dla tego leku parametru związanego z ryzykiem sercowo-naczyniowym, którego nieprawidłowe wartości byłyby wskazaniem do rozpoczęcia leczenia (jak zbyt wysoki poziom LDL we krwi, zbyt wysokie ciśnienie tętnicze, zbyt wysoki poziom glukozy we krwi). Nadzieją są metody oznaczania aktywności płytek, których rozwój w przyszłości może dostarczyć klinicystom wiedzy o tym, którzy pacjenci najwięcej zyskają na prewencji pierwotnej z ASA (nadreaktywność płytek) oraz u których pacjentów takie postępowanie będzie wiązało się z największym ryzykiem powikłań krwotocznych (obniżona aktywność płytek). (*Farm Współ 2022; 15: 97-101*) doi: 10.53139/FW.20221510

Słowa kluczowe: ASA, prewencja pierwotna, czynniki ryzyka sercowo – naczyniowego, aktywność płytek

Abstract

The use of acetylsalicylic acid (ASA) in primary cardiovascular prevention is still controversial as many patients experience its complications (particularly bleedings). For many patients, the harm caused by antiplatelet therapy counterbalances or even outweighs the benefits of effective prevention of myocardial infarction and stroke. According to recommendations of US Preventive Services Task Force (USPSTF) published in 2022, primary prevention with ASA should be introduced with caution in patients aged 40-59 years, while in older patients should not be introduced at all. One of the reasons of high incidence of bleeding complications of this therapy is still insufficiently accurate assessment of cardiovascular risk before its initiation. In contrast to other pharmacological methods of primary prevention (statins, antihypertensives, diabetes medications), the therapy with ASA lacks the specific parameter (such as LDL level for statins or blood pressure for antihypertensives) that could be used to define the criteria for this type of prevention. Platelet activity measurement is expected by some researchers to fill that void by identifying those patients who would benefit the most from antiplatelet primary prevention (platelet hyperreactivity) and those who would suffer the most from bleeding complication (platelet hyporeactivity). (*Farm Współ 2022; 15: 97-101*) doi: 10.53139/FW.20221510

Keywords: ASA, primary prevention, cardiovascular risk factors, platelet activity

Pierwsze rekomendacje amerykańskiej US Preventive Services Task Force (USPSTF) z 1989 roku zalecały rozważenie zastosowania kwasu acetylosalicylowego (ASA) w prewencji pierwotnej zdarzeń sercowo-naczyniowych u mężczyzn w wieku 40 lat i starszych z czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego i małym ryzykiem krwawienia [1]. Od tamtego czasu ukazywały się randomizowane badania i ich meta-analizy zarówno potwierdzające korzyści, jakie pacjenci odnoszą ze stosowania ASA w prewencji pierwotnej jak i podważające zasadność jej stosowania w tym wskazaniu z racji nieuzasadnionego zwiększania ryzyka szeregu powikłań, w szczególności najpoważniejszego z nich, jakim są krwawienia.

W większości rekomendacji, które musiały opierać się na tych często sprzecznych wnioskach z badań, powtarzało się zalecenie, by ASA w prewencji pierwotnej stosować u pacjentów wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego, którzy jednocześnie nie należeli do grupy ze zwiększonym ryzykiem krwawień [2].

Rola aspiryny w prewencji chorób sercowo-naczyniowych

Stosowanie ASA jest standardem w prewencji wtórnej chorób sercowo-naczyniowych, której to ASA stanowi podstawę obok leków hipotensyjnych, statyn i innych leków przeciwplatek. Mechanizm jej działania jest dobrze znany, a wiąże się z hamowaniem cyklooksygenazy 1 (COX-1) przy małych dawkach, przy wyższych natomiast hamuje ona również COX-2. ASA zmniejsza ryzyko incydentów zakrzepowych w przebiegu miażdżycy poprzez hamowanie funkcji płytek [3]. Mimo pewnych sygnałów, iż prewencja wtórna u pacjentów w zaawansowanym wieku i z historią krwawienia powinna być zaniechana [4], ASA ma pewne poparte wysokiej klasy dowodami i dziesiątkami lat stosowania miejsce w zapobieganiu powtórny zdarzeniom sercowo-naczyniowym.

Jeśli natomiast chodzi o prewencję pierwotną, meta-analizy z lat dwutysięcznych sugerowały niewielką korzyść ze stosowania niskich dawek ASA w zapobieganiu zawałowi mięśnia sercowego czy udarowi w populacji ogólnej kosztem zwiększenia ryzyka poważnego krwawienia [5,6]. Meta-analizy te dały podstawę do poszukiwania takich grup pacjentów, u których korzyści terapii przewyższałyby powodowane nią działania niepożądane. W poszukiwaniach kierowano się znanymi czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego, tj. rekrutowano pacjentów

w wieku zaawansowanym, ze stwierdzoną cukrzycą lub stwierdzonymi zmianami miażdżycowymi. Mimo takiego doboru rezultaty w badanych grupach były podobne: malejącej częstości zdarzeń sercowo-naczyniowych towarzyszył wzrost częstości krwawień. Krwawienia te obejmowały: krwawienia z przewodu pokarmowego, krwawienia wewnątrzczaszkowe, udary krwotoczne. Są to krwawienia typowe dla leczenia przeciwplatekowego, a ich ryzyko rośnie z wiekiem, jest większe u mężczyzn, pacjentów z cukrzycą, palących i z nadciśnieniem tętniczym. Niektóre leki zwiększają ich prawdopodobieństwo, m.in. niesteroidowe leki przeciwzapalne, sterydy, antykoagulanty. Wszystkie wymienione czynniki mogące spowodować krwawienie lub zwiększyć jego szanse należy brać pod uwagę przy decyzji o włączeniu ASA.

Stanowiska US Preventive Services Task Force, American College of Cardiology/ American Heart Association oraz European Society of Cardiology

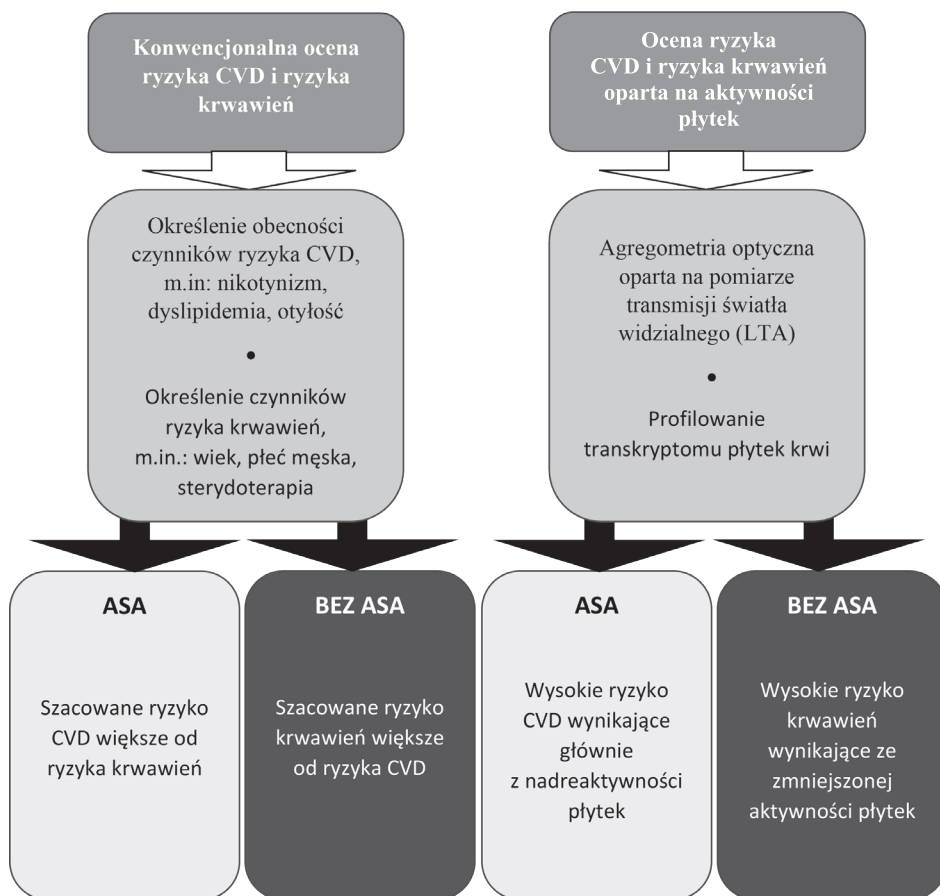
Wytyczne USPSTF z 2022 roku oparte są na 13 randomizowanych badaniach klinicznych obejmujących łącznie 161680 pacjentów. Wskazują one, że decyzja o włączeniu niskich dawek ASA w prewencji pierwotnej chorób sercowo naczyniowych u dorosłych w wieku 40-59 lat, którzy mają co najmniej 10% ryzyko na rozwinięcie zdarzeń sercowo-naczyniowych w ciągu 10 lat powinna być zindywidualizowana [7]. Zgodnie z tymi wytycznymi przeciwskazane jest też rozpoczęcie tego rodzaju terapii u pacjentów 60 letnich i starszych. Osoby, które rozpoczęły terapię, z wiekiem doznają coraz mniejszych korzyści jej stosowania, dlatego uznano, iż około wieku 75 lat pacjenci powinni zaprzestać jej kontynuowania, jeżeli nadal spełniają wskazania w prewencji pierwotnej. Ponadto wytyczne odnoszą się do jeszcze jednej postulowanej korzyści z przyjmowania ASA, jaką jest spadek zachorowalności na raka jelita grubego i śmiertelności w tej chorobie. Efekt ten mógłby być kolejnym argumentem przemawiającym za rozpoczęciem terapii ASA, jednakże według USPSTF brak jest wystarczających dowodów na jego istnienie. Autorzy wytycznych podkreślają, że korzyści płynące ze stosowania niskich dawek ASA w prewencji pierwotnej są marginalne i muszą być zawsze zestawiane z potencjalnymi szkodami płynącymi z dobrze znanego wzrostu ryzyka krwawień. Podobnie wytyczne American College of Cardiology/ American Heart Association zalecają stosowanie ASA

w prewencji pierwotnej w dawce 75-100 mg na dzień u chorych w wieku 40-70 lat ze zwiększonym ryzykiem sercowo-naczyniowym, a odradzają jej stosowanie u chorych starszych lub ze zwiększonym ryzykiem krwawień. European Society of Cardiology zalecają tego rodzaju terapię u chorych z bardzo wysokim ryzykiem sercowo – naczyniowym.

Ocena ryzyka sercowo-naczyniowego a aktywność płytek

Obecnie do określenia ryzyka sercowo-naczyniowego, od którego uzależniona jest intensywność działań profilaktycznych, wykorzystywane są modyfikowalne i niemodyfikowalne czynniki ryzyka, takie

jak palenie tytoniu, podwyższone stężenie cholesterolu w osoczu czy też płeć lub występowanie w rodzinie choroby niedokrwiennej serca (rycina 1). Mimo iż przyjęty powszechnie jako standard, ten sposób wyliczania ryzyka sercowo-naczyniowego jest niedoskonały, gdyż może prowadzić do zawyżenia ryzyka w populacjach pacjentów, których ryzyko zmniejsza się. Jedną z przyczyn takiego stanu rzeczy jest fakt, że ryzyko sercowo-naczyniowe jest dynamiczne. Pacjent może skutecznie je obniżyć stosując się do zaleceń lekarskich poprzez rzucenie palenia, podejmowanie regularnej aktywności fizycznej czy dobrą kontrolę cukrzycy. Tym samym realne korzyści z bardziej agresywnych działań w ramach prewencji pierwotnej mogą być niższe niż



ASA – kwas acetylosalicylowy; CVD – choroby sercowo-naczyniowe

Rycina 1. Konwencjonalne a zindywidualizowane postępowanie w kwalifikowaniu pacjentów do prewencji pierwotnej przy użyciu ASA

Figure 1. Conventional vs personalized approach in selection of patients for primary prevention with ASA

oczekiwane zgodnie z wyliczonymi przez kalkulatory ryzyko. Stąd pojawia się potrzeba poszukiwania alternatywnych metod określania prawdopodobieństwa zachorowania na chorobę sercowo-naczyniową, które dostarczałyby bardziej wiarygodnych argumentów za lub przeciwko wdrożeniu prewencji pierwotnej w danym przypadku.

Jedną z proponowanych metod dokładniejszej oceny ryzyka sercowo-naczyniowego oraz ryzyka krwawień przed wdrożeniem ASA w prewencji pierwotnej jest ocena aktywności płytek (rycina 1). Leczenie farmakologiczne stosowane dzisiaj w prewencji pierwotnej obejmuje leki hipoglikemizujące, leki hipotensyjne, statyny i leki przeciwplatek. Pierwsze trzy grupy leków włączane są po ocenie obecności u pacjenta specyficznego dla nich czynnika ryzyka, tj. w przypadku leków hipoglikemizujących jest to zbyt wysoki poziom glukozy we krwi związany z cukrzycą lub stanem przedcukrzycowym; w przypadku leków hipotensyjnych – nadciśnienie tętnicze; statyny natomiast włączane są przy zwiększonym stężeniu cholesterolu LDL w osoczu. Tymczasem brakuje tego typu jasno określonego parametru, którym klinicyści mogliby kierować się rozstrzygając o konieczności rozpoczęcia terapii ASA w prewencji pierwotnej. Gdyby do powszechnego użycia weszła skuteczna metoda oceny aktywności płytek, pozwoliłoby to na określenie, czy płytki pacjenta są na tyle reaktywne, że farmakologiczne zmniejszanie tej aktywności będzie miało terapeutyczny sens przekładając się na spadek ogólnego ryzyka zawału mięśnia sercowego czy udaru.

Jedną z metod, które mogłyby służyć tego rodzaju diagnostyce jest agregometria optyczna oparta na pomiarze transmisji światła widzialnego (LTA, ang. *light transmission aggregometry*). LTA obecnie jest złotym standardem diagnostyki zaburzeń funkcji płytek, a opiera się na pomiarze stopnia agregacji płytkowo-płytkowej przy wykorzystaniu turbidymetrii w osoczu bogatopłytkowym lub impedancji elektrycznej w krwi pełnej. Główną zaletą testu jest możliwość pomiaru w warunkach *ex vivo* najważniejszej funkcji płytek – agregacji warunkowanej stopniem ekspresji aktywowanego receptora GP IIb/IIIa. Niestety z racji podatności na zakłócenia w fazie *ex-vivo*, koszt oraz czas potrzebny do realizacji tego badania, nie jest

obecnie możliwe powszechne stosowanie go u pacjentów, u których rozważana jest pierwotna prewencja przy użyciu ASA. Profilowanie transkryptomu płytek krwi postulowane jest jako bardziej efektywna metoda osiągnięcia tego samego celu – oceny reaktywności płytek. Poszukiwane są wciąż nowe wzorce obecne w transkryptomie płytek, które pozwoliłyby wskazać pacjentów z grupy ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych spowodowanych przez nieprawidłową funkcję płytek [8].

Podsumowanie

W rozwiązaniu problemu powikłań stosowania ASA w prewencji pierwotnej zdarzeń sercowo-naczyniowych pomóc mogą przyszłe badania nakierowane na opracowanie metody określania nieprawidłowej funkcji płytek. Metoda taka w odróżnieniu od obecnie przyjętego postępowania opartego na różnego rodzaju czynnikach ryzyka, pozwoliłaby decyzyję o rozpoczęciu terapii oprzeć na precyzyjnym parametrze definiującym aktywność płytek. Badanie takiego parametru miałoby dwie istotne zalety: oprócz wspomnianego wyżej wskazania populacji pacjentów z nadreaktywnością płytek, którzy skorzystają z terapii ASA, wykrywałoby ono w populacji pacjentów te osoby, u których aktywność płytek jest obniżona i którzy są potencjalnie najbardziej narażeni na krwawienia w razie rozpoczęcia regularnego przyjmowania leku przeciwplatekowego [9]. Niemniej jednak dopiero oczekiwane w przyszłości badania kliniczne dadzą odpowiedź na pytania o zasadność, efektywność i bezpieczeństwo ewentualnego stosowania oceny aktywności płytek w powszechnej praktyce klinicznej.

Konflikt interesów / Conflict of interest
MG honoraria wykładowe od firm: Polpharma i Bayer

Adres do korespondencji / Correspondence address

✉ Mateusz Wawrzęczyk
I Katedra i Klinika Kardiologii
Uniwersyteckie Centrum Kliniczne,
Warszawski Uniwersytet Medyczny
ul. Banacha 1a; 02-097 Warszawa
☎ (+48 22) 599 29 58
✉ mateusz.wawrzenczyk@wum.edu.pl

Piśmiennictwo/References

1. Brett AS. Should Patients Take Aspirin for Primary Cardiovascular Prevention?: Updated Recommendations From the US Preventive Services Task Force. *JAMA*. 2022;327:1552-4.
2. Lloyd-Jones DM. USPSTF Report on Aspirin for Primary Prevention. *JAMA Cardiol*. 2022.
3. Virani SS, Alonso A, Benjamin EJ, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2020 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2020;141:e139-e596.
4. Jacobsen AP, Raber I, McCarthy CP, et al. Lifelong Aspirin for All in the Secondary Prevention of Chronic Coronary Syndrome: Still Sacrosanct or Is Reappraisal Warranted? *Circulation*. 2020;142:1579-90.
5. Berger JS, Roncaglioni MC, Avanzini F, et al. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events in women and men: a sex-specific meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA*. 2006;295:306-13.
6. Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration, 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;373:1849-60.
7. US Preventive Services Task Force, Davidson KW, Barry MJ, Mangione CM, et al. Aspirin Use to Prevent Cardiovascular Disease: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA*. 2022;327(16):1577-84.
8. Davizon-Castillo P, Rowley JW., Rondina MT. Megakaryocyte and Platelet Transcriptomics for Discoveries in Human Health and Disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2020;40(6):1432-40.
9. Vinholt PJ. The role of platelets in bleeding in patients with thrombocytopenia and hematological disease. *Clin Chem Lab Med*. 2019;57:1808-17.