

Asetyyლისისყილიჰოპო სყდნ- ja verisuonisairauksien primaaripreventiossa – hyödyksi vai haitaksi?

Asetyyლისისყილიჰოპონ (ASA) asema sydäninfarktin, aivoinfarktin ja TIA-kohtausten sekundaaripreventiossa vakiintui jo 1980-luvulla, ja lääkettä käytetään paljon myös näiden sairauksien primaaripreventiossa. ASAn sydäninfarkteja ehkäisevän vaikutuksen havaitsi kalifornialainen lääkäri Lawrence Craven jo 1900-luvun puolivälissä. Hän huomasi, että nielurisojen poiston jälkeiseen kipuun käytetty ASAa sisältävä purukumi lisäsi verenvuotoja. Craven alkoi hoitaa kaikkia ikääntyneitä miespotilaitaan ASAlla ja keräsi maailman ensimmäisen ASA-primaaripreventiosarjan, joka käsitti 8000 potilasta. Kahdeksan vuoden seurannassa hän ei todennut potilaillaan yhtään sydäninfarktia eikä aivohalvausta (Mueller ja Scheidt 1994)!

Eurooppalaisen sydän- ja verisuonitautien ehkäisy-suosituksen mukaan pieni annos ASAa saattaa pienentää suuressa valtimotautivaarassa olevien oireettomien henkilöiden sairastumisriskiä. Tämä koskee erityisesti diabeetikoita, hypertensiivisiä henkilöitä, joiden verenpaine on saatu hyvin hallintaan, sekä miehiä, joilla on monia vaaratekijöitä (De Backer ym. 2003).

Aivoinfarktin Käypä hoito -suosituksessa (2011) ASAa suositellaan pieninä annoksina aivoverenkierron häiriöiden primaariehkäisyyn niille henkilöille, joilla on suurentunut sydän- ja verisuonitautien riski. Hoitosuosituksen mukaan lääkkeestä saatava hyöty on haittoja suurempi, jos sydäninfarktin laskennallinen kymmenen vuoden riski on yli 10 %. SCORE-riskilaskurin (De Backer ym. 2003, www.terveysportti.fi) mukaan tällainen henkilö on esimerkiksi 60-vuotias tupakoimaton mies, jonka systolinen verenpaine on 165 mmHg ja seerumin kolesterolipitoisuus 6,3 mmol/l.

Diabeteksen Käypä hoito -suositus (2011) puolestaan suosittaa 100 mg:n ASA-annosta kaikille yli 40-vuotiaille tyyppin 1 tai 2 diabeetikoille, joilla ei ole vasta-aiheita ASA-hoidolle.

1528 Lääkettä suositellaan myös 30–40-vuotiaille

diabeetikoille, joilla on diabeteksen lisäksi muitakin valtimotaudin vaaratekijöitä.

Primaaripreventioajattelun huipentumana voidaan pitää ”monipilleriä”, jota suositeltiin kaikille yli 55-vuotiaille sydän- ja verisuonitautien ehkäisemiseksi (Wald ja Law 2003). Alkuperäisen ehdotuksen mukainen monipilleri sisältäisi ASAn (75 mg) lisäksi statiinia, tiatsididiureettia, beetasalpaajaa, ACE:n estäjää ja foolihappoa.

Toisaalta ASAn tiedetään aiheuttavan verenvuotoja erityisesti ruoansulatuskanavassa, ja se suurentaa aivoverenvuodon vaaraa (Antithrombotic Trialists’ Collaboration 2009). Säännöllisesti ennen aivoverenvuotoa käytetty ASA lisää kuolleisuutta aivoverenvuodon jälkeen (Saloheimo ym. 2006, Thompson ym. 2010).

Alkuvuodesta julkaistussa ASAsta tehtyjen primaaripreventiotutkimusten meta-analyysissä (Seshasai ym. 2012) käytiin läpi yli sadantuhannen koehenkilön tiedot. Keskimääräinen seuranta-aika oli kuusi vuotta. ASAa käyttäneillä esiintyi kardiovaskulaaritapahtumia 10 % vähemmän kuin lumeryhmäläisillä, ja lähinnä vähenivät kuolemaan johtamattomat sydäninfarktit. Kardiovaskulaariseen kuolleisuuteen ASAlla ei ollut vaikutusta eikä myöskään syöpäkuolleisuuteen, vaikka joidenkin tutkimusten mukaan ASA ehkäisisi kolorektaalisyöpää ja syöpäkuolleisuutta (Rothwell ym. 2012).

Yhden sydän- ja verisuonitautitapahtuman estämiseksi oli hoidettava 120 potilasta, mutta yhden vakavan verenvuotokomplikaation aikaansaamiseksi riitti 73 ASAn käyttäjää (Seshasai ym. 2012). Hyödyt ja haitat olivat samansuuruiset riippumatta siitä, oliko ASA-annos suurempi tai pienempi kuin 100 mg vuorokaudessa. Tämän meta-analyysin perusteella ASAsta on primaaripreventiossa enemmän haittaa kuin hyötyä.

Meta-analyysiin sisällytettyjen, vuoden 2000 jälkeen julkaistujen tutkimusten mukaan ASA ei ollut lumetta parempi edes kuolemaan



johtamattomien sydäninfarktien ehkäisyssä (Seshasai ym. 2012). Meta-analyysin tekijöiden mukaan tämä voi liittyä siihen, että sydän- ja verisuonitauteja ja niiden riskitekijöitä, kuten hyperlipidemiaa, veren glukoosipitoisuutta ja verenpainetta, hoidetaan tällä vuosituhannella paremmin kuin ennen. Jos potilas jo käyttää statiinia, ei välttämättä ole järkevää lisätä potilaan lääkitykseen ASAA, jonka antama hyöty on kyseenalainen mutta jonka tiedetään lisäävän vuodon vaaraa ruoansulatuskanavassa. Meillä on ACCEPT-D-tutkimus tuonee lisävalaistusta tähän kysymykseen, mutta vain diabeetikoiden osalta (De Berardis ym. 2007).

Diabeteksen Käypä hoito -suositusten (2011) näytönastekatsauksen mukaan suositukset ASAn laajasta primaaripreventiokäytöstä diabeetikoilla perustuvat suureen valtimotautiriskiin ja ekstrapolaatioon sekundaaripreventiosta (Syväne 2009). Tuoreimmassa, 11 618 diabeetikkoa käsittäneessä primaaripreventiitutkimusten meta-analyysissä ASAlla ei havaittu tilastollisesti merkittävää kardiovaskulaarisairastuvuutta ehkäisevää vaikutusta (Butalia ym. 2011).

Japanilaisessa JPAD-primaaripreventiitutkimuksessa 26 % tutkittavista käytti sta-

tiineja (Ogawa ym. 2008), ja skotlantilaisen POPADAD-tutkimuksen potilaat saivat diabeteksen hoidon lisäksi muuta asianmukaista sydän- ja verisuonitautien riskiä pienentävää hoitoa, kuten statiineja ja beetasalpaajia (Belch ym. 2008). Kummassakaan tutkimuksessa ei havaittu ASAn vähentävän sydän- ja verisuonitautitapahtumia eikä kuolleisuutta.

Vaikka ASAn hyödyt sydän- ja verisuonisairauksien sekundaaripreventiossa ovat kiistatottomat, tutkimuksissa ei ole pystytty osoittamaan, että siitä olisi haitat ylittävää hyötyä primaaripreventiossa. Vanhusten osalta tutkimusnäyttö on niukkaa. Vaikuttaa siltä, että väestössä, jossa kardiovaskulaaririski on jo lähtökohtaisesti melko pieni, ASA ei riskiä enää merkittävästi pienennä. ASAn käytölle tulee aina olla jokin syy. Terveen ihmisen ei sitä tarvitse eikä kannatakaan käyttää. ■



PERTTI SALOHEIMO, LT,
neurologian erikoislääkäri
Diacor terveyspalvelut
Helsinki, Espoo

SIDONNAISUDET
Osakeomistus (Orion Oyj)

KIRJALLISUUTTA

- Aivoinfarkti. Käypä hoito -suositus. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin ja Suomen Neurologinen Yhdistys ry:n asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim 2011. www.kaypahoito.fi
- Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration, Baigent C, Blackwell L, ym. 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.
- Belch J, MacCuish A, Campbell I, ym. The prevention of progression of arterial disease and diabetes (POPADAD) trial: factorial randomised placebo controlled trial of aspirin and antioxidants in patients with diabetes and asymptomatic peripheral arterial disease. *BMJ* 2008;337:a1840.
- Butalia S, Leung AA, Ghali WA, Rabi DM. Aspirin effect on the incidence of major adverse cardiovascular events in patients with diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Cardiovasc Diabetol* 2011; 10:25.
- De Backer G, Ambrosioni E, Borch-Johnsen K, ym. Third Joint Task Force of European and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. European guidelines on cardiovascular disease

prevention in clinical practice. *Eur Heart J* 2003;24:1601–10 (virallinen suomenkielinen käännös: *Suom Lääkäril* 2004;59:2120–8).

- De Berardis G, Sacco M, Evangelista V, ym. Study protocol. Aspirin and Simvastatin Combination for Cardiovascular Events Prevention Trial in Diabetes (ACCEPT-D): design of a randomized study of the efficacy of low-dose aspirin in the prevention of cardiovascular events in subjects with diabetes mellitus treated with statins. *Trials* 2007;8:21.
- Diabetes. Käypä hoito -suositus. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin, Suomen Sisätautilääkäreiden yhdistyksen ja Diabetesliiton Lääkärineuvoston asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim 2011. www.kaypahoito.fi
- Mueller RL, Scheidt S. History of drugs for thrombotic disease. Discovery, development, and directions. *Circulation* 1994;89:432–49.
- Ogawa H, Nakayama M, Morimoto T, ym. Japanese Primary Prevention of Atherosclerosis With Aspirin for Diabetes (JPAD) Trial Investigators. Low-dose aspirin for primary prevention of atherosclerotic events in patients with type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *JAMA* 2008;300:2134–41.
- Rothwell PM, Price JF, Fowkes FCR, ym.

Short-term effects of daily aspirin on cancer incidence, mortality, and non-vascular death: analysis of the time course of risks and benefits in 51 randomised controlled trials. *Lancet* 2012;379:1602–12.

- Saloheimo P, Ahonen M, Juvela S, Pyhtinen J, Savolainen E-R, Hillbom M. Regular aspirin-use preceding the onset of primary intracerebral hemorrhage is an independent predictor for death. *Stroke* 2006;37:129–33.
- Seshasai SR, Wijesuriya S, Sivakumaran R, ym. Effect of aspirin on vascular and nonvascular outcomes: meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2012;172:209–16.
- Syväne M. Asetyyliisilyihapon (ASA) käyttö diabeetikoilla valtimotautien ehkäisyssä: primaaripreventiossa hyöty epävarma [verkkodokumentti]. Näytönastekatsaus [päivitetty 15.9.2009]. www.kaypahoito.fi
- Thompson BB, Béjot Y, Caso V, ym. Prior antiplatelet therapy and outcome following intracerebral hemorrhage: a systematic review. *Neurology* 2010;75:1333–42.
- Wald NJ, Law MR. A strategy to reduce cardiovascular disease by more than 80%. *BMJ* 2003;326:1419–23.