

Kardiyovasküler korumada aspirin: Cinsiyete göre farklı bir yaklaşım var mı?

Aspirin in cardiovascular prevention: Does the approach differ by gender?

Ahmet Temizhan

Türkiye Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kardiyoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

ÖZET

Aspirin tedavisinin her iki cinsiyette de akut koroner sendrom tedavisinde ve kardiyovasküler hastalıkların ikincil korumasında etkili olduğu bilinmekle birlikte birincil koruma ile ilgili veriler tartışmalıdır. Birincil koruma çalışmalarından cinsiyete özgü yapılan meta-analizlerde aspirinin faydalı etkilerinin erkekte ve kadında farklı yollardan geliştiği gösterilmiştir. Kadınlarda birincil koruma amaçlı verilen aspirin inme riskini azaltarak kardiyovasküler olayları azaltırken, erkeklerde miyokard infarktüsü riskini azaltarak etkili olmaktadır. Birincil korumada aspirin tedavisinin cinsiyetler arasında farklı sonuçlar vermesinin nedeni tam olarak bilinmemektedir ve ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. (*Anadolu Kardiyol Derg 2007; 7 Özel Sayı 2; 2-4*)

Anahtar kelimeler: Aspirin, kardiyovasküler hastalık, koruma, cinsiyet

ABSTRACT

Although aspirin is effective in the treatment of acute coronary syndrome and in the secondary prevention of cardiovascular disease among both men and women, its use in primary prevention remains controversial. The gender-specific meta-analysis demonstrates that the specific types of benefit of aspirin therapy differ between women and men in primary prevention. For primary prevention of cardiovascular disease in women, aspirin therapy significantly reduced the risk of the composite of cardiovascular events primarily by its effect on reducing the risk of stroke. In contrast, in men, aspirin therapy significantly reduced the risk of the composite of cardiovascular events predominantly by reducing the risk of myocardial infarction. The reasons for any sex-based differences in the efficacy of aspirin for primary prevention are unclear and require further exploration. (*Anadolu Kardiyol Derg 2007; 7 Suppl 2; 2-4*)

Key words: Aspirin, cardiovascular disease, prevention, sex

Kadınlarda kardiyovasküler hastalıklara bağlı ölümlerin büyük bir kısmı, erkeklere benzer şekilde, koroner kalp hastalığından kaynaklanmaktadır (1,2). Aterosklerotik/trombotik kardiyovasküler hastalıkların diğer formları olan serebrovasküler ve periferik arter hastalıklarının da kadınlar için kritik önem arz etmesi kadınlara özel koruma yaklaşımlarının düzenlenmesi ihtiyacını ortaya çıkarmıştır (3). Klinik araştırmalara eskiye göre giderek daha fazla sayıda kadının dâhil edilmesi (4) bu korunma önerilerinin daha kanıta dayalı olmasını sağlamıştır. Bu durum aterotrombotik hastalıkların önlenmesinde ve tedavisinde en çok kullanılan anti-platelet ajan olan aspirin için de geçerlidir.

Aspirinin miyokard infarktüsü (MI) üzerine olumlu etkisi ilk defa 1974 yılında gösterilmiştir (5). Geçen 30 yıl içinde yapılan klinik araştırmalarda aspirinin kardiyovasküler hastalığı olan erkeklerde ve kadınlarda MI, inme ve vasküler ölüm riskini azalttığı net olarak ortaya konulmuştur (6-8). Bugün için aspirin tedavisinin ikincil koruma anlamında cinsiyetler arasında fark göstermediği düşünülmektedir. Bununla birlikte aspirinin birincil korumadaki rolü hakkında çok net sonuçlar elde edilememiştir. Aspirin tedavisi ile bi-

linen kardiyovasküler hastalığı olmayanlarda ilk MI riski %32 oranında azaltılabılırken inme ve vasküler ölüm riski üzerine anlamlı bir etki saptanmamıştır (9). Miyokard infarktüsünde sağlanan %32'lik risk azalması da aslında aspirin çalışmalarından elde edilen ve %0 ile %50 gibi geniş bir aralıkta değişen sonucun ortalama değeridir (10). Bu heterojenitenin sebepleri üzerinde fazla araştırma yapılmamış olmakla birlikte en önemli değişken olarak cinsiyet dikkati çekmektedir.

Birincil korumaya yönelik ilk aspirin çalışmalarına çoğunlukla erkek hastalar dâhil edilmiştir (11-15). Bu çalışmalardaki kadın hasta oranı sadece %20'dir ve kaydedilen 2402 vasküler olayın ancak 180'i kadınlarda meydana gelmiştir. Bu belirgin cinsiyet farkına rağmen kılavuzlar verileri genele yansıtarak her iki cinsiyet için de, eğer kardiyovasküler olay riski yüksek ise, aspirin kullanımını uygun bulmuştur (16-17). Amerikan Kalp Derneği 2004 yılında, kadınlarda kardiyovasküler hastalıklardan birincil koruma için yayınladığı kılavuzda, aspirin kullanımını biraz daha açarak; aspirin tedavisini 10 yıllık koroner olay riski >%20 olan kadınlarda sınıf 1, riski %10-20 arasında olanlarda ise sınıf 2a endikasyon

olarak belirlemiştir (3). On yıllık koroner olay riski <%10 olan kadınlarda birincil koruma amaçlı aspirin tedavisi önerilmemiştir. Her ne kadar kılavuzda yüksek riskli kadınlarda düşük doz aspirin (75-162 mg) tedavisiyle ilgili genel bir fikir birliğine varılmış olsa da, düşük ve orta riskli kadınlarda aspirin kullanımının tartışmalı olduğu görülmektedir. Bu tartışmanın temelinde erkeklerin çoğunlukta olduğu birincil koruma çalışmalarından gelen verilerin kadınlara yansıtılması yatmaktadır. Nitekim kadınlara özgü ilk verilerin geldiği Women's Health Study (WHS) erkeklerde ve kadınlarda birincil korumada aspirinin farklı etkilerinin olabileceğini düşündürmüştür (18). Bu çalışmada 45 yaşın üzerindeki 39,876 sağlıklı kadın gınaşırı 100 mg aspirin tedavisi ile plaseboya randomize edilmiş ve 10 yıl süreyle takip edilmiştir. Takip sonunda aspirinin kadınlarda MI ve vasküler ölüm riskini etkilemediği ancak inme riskini azalttığı belirlenmiştir (18). Bu sonuç Hypertension Optimal Treatment (19) ve Primary Prevention Project (15) çalışmalarında kadınlardan elde edilen veriler ile oldukça benzerdir. Erkeklerde ise birincil koruma çalışmalarında aspirinin inme riskini etkilemediği, MI riskini ise azalttığı görülmektedir (11-15, 19).

Aspirinin cinsiyetler arasında farklı etkilerinin olup olmadığı daha iyi anlayabilmek için 6 büyük birincil koruma çalışmasının meta-analizi yapılmıştır. Meta-analiz aspirinin her iki cinsiyette de kardiyovasküler olay riskini azalttığını ancak erkek ve kadında sağlanan faydalı etkinin farklı yollardan kaynaklandığını göstermiştir (20). Kadınlarda aspirin tedavisi esas olarak iskemik inme riskini azaltarak toplam kardiyovasküler olay riskini azaltırken erkeklerde tersine MI riskini azaltarak etkili olmaktadır. Erkeklerde toplam inme riskinde görülen anlamlı olmayan risk artışı ise hemorajik inme riskindeki anlamlı artışa bağlanmıştır. Kadınlarda ve erkeklerde mutlak risk azalmasına bakacak olursak (sırasıyla %0.30 ve %0.37); ortalama takip süresi olan 6.4 yıl içinde 1 kardiyovasküler olayı engelleyebilmek için tedavi edilmesi gereken kadın sayısı 333, erkek sayısı ise 270'dir. Bir başka deyişle ortalama 6.4 yıllık aspirin tedavisi ile her 1000 kadında 3, her 1000 erkekte de 4 kardiyovasküler olay engellenebilmektedir. Bu değerleri inme ve MI riski için ayrı vermek de mümkündür. Bin kadına 6.4 yıl boyunca aspirin verirsiniz yaklaşık 2 inme olayını engellerken, 1000 erkeğe 6.4 yıl boyunca vereceğiniz aspirin ile yaklaşık 8 MI olayını engellemiş olursunuz. Buna karşılık aspirin tedavisinin zararlı yönü kadın ve erkek arasında fark göstermemektedir. Aspirine tedavisi ile mutlak majör kanama riski kadında %0.25 erkekte %0.33 oranında artmaktadır (20).

Aspirin tedavisinin birincil korumada erkek ve kadında farklı etkiler göstermesinin sebepleri kesin olarak bilinmemekle birlikte birkaç ihtimal üzerinde durulmaktadır. Birincisi aspirin metabolizmasındaki farklılıktır (21). Birçok çalışmada aspirinin farmakolojik etkinliğinin kadınlarda daha düşük olduğu gösterilmiştir (22, 23). İkincisi, aspirin direncidir. Yakın zamanda yapılan iki çalışmada aspirin direnci kadınlarda erkeklerden yaklaşık 2 kat daha yüksek oranda saptanmıştır (24, 25). Ancak kadınlarda aspirin tedavisinin inme riskini azaltıyor olması (MI riskini azaltmasa da) kadınlarda aspirinin farmakolojik etkinliğinin az olduğuna veya direncin fazla olduğuna dair ileri sürülen hipotezleri zayıflatmaktadır.

Üçüncüsü, kardiyovasküler olay insidanslarının kadın ve erkekte farklı olmasıdır. Kadınlarda MI'ne göre inme, erkeklerde ise inmeye göre MI daha sık gelişmektedir. Gözlemsel olarak inme olaylarının MI olaylarına oranı kadınlarda 1.4:1 iken erkeklerde bu oran 0.4:1'dir (11,18). Dolayısıyla aspirin çalışmalarında kadınlarda

inme riskinin erkeklerde de MI riskinin azalması istatistiksel anlamlılığa daha kolay ulaşmış olabilir.

Bir diğer muhtemel etken kadınlarda koroner damarların yapısal ve fonksiyonel özelliklerinin erkeklerden farklılık göstermesidir. Örneğin, kadınlarda koroner damarlar daha küçük ve fibrotik doku içeriği nedeniyle daha serttir. Asetilkoline karşı bozulmuş vazodilatör cevap daha sık görülür (26, 27). Nitekim kadınlarda ateroskleroz geliştiğinde lezyonlar genellikle daha yaygın olmaktadır (28) ve MI sonrası kısa dönem mortalite özellikle 50 yaşın altındaki genç kadınlarda erkeklere göre iki kat daha fazla görülmektedir (29, 30).

Sonuç olarak ikincil korumada aspirin tedavisi her iki cinsiyette de kardiyovasküler olay sıklığını benzer şekilde azaltmaktadır ve kontrendikasyon yoksa hem erkeğe hem de kadına mutlaka verilmelidir. Birincil korumada ise aspirin tedavisinin cinsiyetler arasında farklı etkilerinin olduğu görülmektedir. Aspirin tedavisi erkeklerde MI riskini, kadınlarda ise inme riskini daha belirgin azaltmaktadır. Bu farklı etkinin sebeplerine ait henüz yeterince kanıt yoktur. Klinik pratikte birincil koruma anlamında aspirin tedavisinin erkekte olduğu gibi kadında da kardiyovasküler olay riski yüksek olgularda tercih edilmesi, orta riskli olgularda ise tedavinin bireyselleştirilmesi başarı ihtimalini artıracaktır.

Kaynaklar

1. American Heart Association. Heart disease and stroke statistics-2003 update. Dallas, Tex: American Heart Association; 2002.
2. Yusuf S, Reddy S, Ounpuu S, Anand S. Global burden of cardiovascular diseases: part I: general considerations, the epidemiologic transition, risk factors, and impact of urbanization. *Circulation* 2001; 104: 2746-53.
3. Mosca L, Appel LJ, Benjamin EJ, Berra K, Chandra-Strobus N, Fabunmi RP, et al. Evidence-based guidelines for cardiovascular prevention in women. *Circulation* 2004; 109: 672-93.
4. Meinert CL, Gilpin AK, Unalp A, Dawson C. Gender representation in trials. *Control Clin Trials* 2000; 21: 462-75.
5. Elwood PC, Cochrane AL, Burr ML, Sweetnam PM, Williams G, Welsby E, et al. A randomized controlled trial of acetylsalicylic acid in the secondary prevention of mortality from myocardial infarction. *BMJ* 1974; 1: 436-40.
6. Antiplatelet Trialists' Collaboration. Collaborative overview of randomized trials of antiplatelet therapy. I: Prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. *BMJ* 1994; 308: 81-106.
7. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomized trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high-risk patients. *BMJ* 2002; 324: 71-86.
8. Patrono C, Collier B, FitzGerald GA, Hirsh J, Roth G. Platelet-active drugs: the relationships among dose, effectiveness, and side effects: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004; 126 (3 Suppl): 234S-264S.
9. Eidelman RS, Hebert PR, Weisman SE, Hennekens CH. An update on aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease. *Arch Intern Med* 2003; 163: 2006-10.
10. Hayden M, Pignone M, Phillips C, Mulrow C. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events: a summary of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2002; 136:161-72.
11. 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.

12. Peto R, Gray R, Collins R, Wheatley K, Hennekens C, Jamrozik K, et al. Randomised trial of prophylactic daily aspirin in British male doctors. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1988; 296: 313-6.
13. The Medical Research Council's General Practice Research Framework. Thrombosis prevention trial: randomised trial of low-intensity oral anticoagulation with warfarin and low-dose aspirin in the primary prevention of ischaemic heart disease in men at increased risk. *Lancet* 1998; 351: 233-41.
14. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlöf B, Elmfeldt D, Julius S, et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. *Lancet* 1998; 351: 1755-62.
15. Collaborative Group of the Primary Prevention Project. Low-dose aspirin and vitamin E in people at cardiovascular risk: a randomised trial in general practice. *Lancet* 2001; 357: 89-95.
16. US Preventive Services Task Force. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events: recommendation and rationale. *Ann Intern Med* 2002; 136: 157-60.
17. Pearson TA, Blair SN, Daniels SR, Eckel RH, Fair JM, Fortmann SP, et al; American Heart Association Science Advisory and Coordinating Committee. AHA guidelines for primary prevention of cardiovascular disease and stroke: 2002 update: consensus panel guide to comprehensive risk reduction for adult patients without coronary or other atherosclerotic vascular diseases. *Circulation* 2002; 106: 388-91.
18. Ridker PM, Cook NR, Lee IM, Gordon D, Gaziano JM, Manson JE, et al. A randomized trial of low-dose aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 2005; 352:1293-304.
19. Kjeldsen SE, Kolloch RE, Leonetti G, Mallion JM, Zanchetti A, Elmfeldt D, et al. Influence of gender and age on preventing cardiovascular disease by antihypertensive treatment and acetylsalicylic acid: the HOT study. *J Hypertens* 2000; 18: 629-42.
20. Berger JS, Roncaglioni MC, Avanzini F, Pangrazzi I, Tognoni G, Brown DL. 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.
21. Spranger M, Aspey BS, Harrison MJG. Sex differences in antithrombotic effect of aspirin. *Stroke* 1989; 20: 34-7.
22. Escolar G, Bastida E, Garrido M, Rodriguez-Gomez J, Castillo R, Ordinas A. Sex related differences in the effects of aspirin on the interaction of platelets with subendothelium. *Thromb Res* 1986; 44: 837-47.
23. Harrison MJ, Weisblatt E. A sex difference in the effect of aspirin on "spontaneous" platelet aggregation in whole blood. *Thromb Haemost* 1983; 50: 773-4.
24. Chen WH, Lee PY, Ng W, Tse HF, Lau CP. Aspirin resistance is associated with a high incidence of myonecrosis after non-urgent percutaneous coronary intervention despite clopidogrel pretreatment. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43:1122-6.
25. Gum PA, Kottke-Marchant K, Poggio ED, Gurm H, Welsh PA, Brooks L, et al. Profile and prevalence of aspirin resistance in patients with cardiovascular disease. *Am J Cardiol* 2001; 88: 230-5.
26. Lanne T, Ahlgren AR. Increased arterial stiffness in IDDM women-methodological considerations. *Diabetologia* 1996; 39:871-2.
27. Hu J, Norman M, Wallenstein M, Gennser G. Increased large arterial stiffness and impaired acetylcholine induced skin vasodilatation in women with previous gestational diabetes mellitus. *Br J Obstet Gynaecol* 1998; 105: 1279-87.
28. Pepine CJ, Kerensky RA, Lambert CR, Smith KM, von Mering GO, Sopko G, et al. Some thoughts on the vasculopathy of women with ischemic heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47 (3 Suppl): S30-5.
29. Vaccarino V, Parsons L, Every NR, Barron HV, Krumholz HM. Sex-based differences in early mortality after myocardial infarction. National Registry of Myocardial Infarction 2 Participants. *N Engl J Med* 1999; 341:217-25.
30. Ford ES, Capewell S. Coronary Heart Disease Mortality Among Young Adults in the U.S. From 1980 Through 2002: Concealed Leveling of Mortality Rates. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: 2128-32.