

Stanowisko *American Diabetes Association*

# Leczenie kwasem acetylosalicylowym chorych na cukrzycę

## Aspirin therapy in diabetes

Przedrukowano za zgodą z: *Diabetes Care* 2004; 27, supl. 1: S72-S73

U chorych na cukrzycę ryzyko zgonu z powodu chorób układu sercowo-naczyniowego jest 2–4-krotnie większe. Dotyczy to w jednakowym stopniu kobiet i mężczyzn. Przyczynami są głównie miażdżycy i zaburzenia krzepnięcia krwi, podkreśla się też rolę płytek krwi, które u chorych na cukrzycę w warunkach *in vitro* reagują nadmiernie na czynniki agregujące. Głównym mechanizmem tej nieprawidłowej reakcji jest zwiększona produkcja tromboksanu, substancji o silnym działaniu zarówno naczynio-skurczowym, jak i proagregacyjnym. Istnieją dowody, że także w warunkach *in vivo* u osób z cukrzycą i chorobą układu sercowo-naczyniowego dochodzi do nadmiernego uwalniania tromboksanu. Kwas acetylosalicylowy, który blokuje syntezę tromboksanu przez acetylację płytkowej cyklooksygenazy, stosowano w pierwotnej i wtórnej prewencji incydentów sercowo-naczyniowych, zarówno u chorych na cukrzycę jak i u osób bez tego schorzenia. W metaanalizach takich badań i w dużych wieloosrodkowych próbach klinicznych udowodniono, że jeśli nie ma przeciwwskazań, leczenie małymi dawkami kwasu acetylosalicylowego należy stosować u chorych na cukrzycę (zarówno u kobiet, jak i u mężczyzn) jako prewencję wtórną incydentów sercowo-naczyniowych. Ponadto istnieją dowody, że — w ramach prewencji pierwotnej — takiej terapii należy poddać

również chorych na cukrzycę, u których ryzyko tego typu incydentów jest duże (pacjenci > 40 rż. lub z innym czynnikiem ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego) [1–3]. Mimo udowodnionej skuteczności kwasu acetylosalicylowego, stosowanie tego leku nadal jest zbyt mało rozpowszechnione. Według dostępnych danych mniej niż połowa pacjentów, których dotyczą wskazania do leczenia, otrzymuje kwas acetylosalicylowy.

### Skuteczność

#### Badania dotyczące prewencji wtórnej

Grupa badaczy (APT, *Anti-Platelet Trialists*) ogłosiła wyniki metaanalizy 145 prospektywnych kontrolowanych badań, dotyczących terapii przeciw-płytkowej u chorych obojga płci po zawale serca, udarze mózgu lub przejściowym epizodzie niedokrwienym ośrodkowego układu nerwowego, lub z wcześniej rozpoznaną chorobą układu krążenia (chirurgia naczyniowa, angioplastyka, stabilna choroba wieńcowa itp.) [4]. W każdej z tych kategorii stwierdzono zmniejszenie ryzyka o około 25% — u chorych na cukrzycę i u osób bez tego schorzenia było ono porównywalne. Redukcja ta była największa przy dawce kwasu acetylosalicylowego wynoszącej 75–162 mg/d. Wykazano, że stosując kwas acetylosalicylowy w prewencji wtórnej, można uniknąć  $38 \pm 12$  incydentów sercowo-naczyniowych na 1000 chorych na cukrzycę. Porównywalne wyniki otrzymano u kobiet i u mężczyzn.

#### Badania dotyczące prewencji pierwotnej

W dwóch badaniach obejmujących także chorych na cukrzycę analizowano skuteczność kwasu

Zalecenia zawarte w artykule oparto na danych pochodzących z następującej publikacji: Aspirin therapy in diabetes (technical review). *Diabetes Care* 1997; 20: 1767–1771.

Copyright © 2004 by *American Diabetes Association*, Inc. ADA nie odpowiada za poprawność tłumaczenia

*Diabetologia Praktyczna* 2004, tom 5, supl. A, A107–A110

Tłumaczenie: Dział Naukowy Wydawnictwa Via Medica

Wydanie polskie: Via Medica

acetylosalicylowego w prewencji pierwotnej. W czasie *U.S. Physicians' Health Study* [5] porównano wpływ kwasu acetylosalicylowego (w dawce 325 mg podawanej co drugi dzień) i placebo, stosowanych w ramach prewencji pierwotnej u lekarzy płci męskiej. Wyniki tego badania wykazały redukcję ryzyka w grupie leczonej o 44%. Dodatkowa analiza podgrup ujawniła zmniejszenie ryzyka zawału serca z 10,1% (grupa otrzymująca placebo) do 4,0% (grupa otrzymująca kwas acetylosalicylowy) u mężczyzn chorych na cukrzycę; względne ryzyko dla tej podgrupy wynosiło 0,39.

Wyniki te były zgodne z uzyskanymi w *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study* (ETDRS) [6], w którym analizowano prewencję pierwotną i wtórną u chorych na cukrzycę typu 1 i typu 2 — u 48% z nich rozpoznano wcześniej choroby układu krążenia. Badanie to dotyczyło zatem zarówno prewencji pierwotnej, jak i wtórnej. Względne ryzyko zawału serca w czasie pierwszych 5 lat u osób przydzielonych losowo do grupy leczonej kwasem acetylosalicylowym istotnie się zmniejszyło i wynosiło 0,72 (CI 0,55–0,95).

Celem programu *Hypertension Optimal Treatment* (HOT) była analiza wpływu kwasu acetylosalicylowego (w dawce 75 mg na dobę) w porównaniu z placebo u 18 790 chorych z nadciśnieniem tętniczym. Badanych losowo podzielono na grupy zróżnicowane pod względem docelowych wartości skurczowego ciśnienia tętniczego — 90, 85 lub 80 mm Hg [7]. Stosowanie kwasu acetylosalicylowego istotnie zmniejszyło częstość epizodów sercowo-naczyniowych — o 15% i zawałów serca — o 36%. Badanie to dostarczyło dalszych dowodów na bezpieczeństwo i skuteczność stosowania kwasu acetylosalicylowego u chorych na cukrzycę ze skurczowym ciśnieniem tętniczym poniżej 160 mm Hg.

## Bezpieczeństwo

Najważniejszymi działaniami niepożądanymi kwasu acetylosalicylowego są: uszkodzenie błony śluzowej żołądka i krwotoki z przewodu pokarmowego. Ten lek nawet podawany we względnie małych dawkach zwiększa ryzyko silnego krwawienia z przewodu pokarmowego (ryzyko względne — 1,6). Stosowanie preparatów dojelitowych nie zmniejsza tego ryzyka. Krwawienia o mniejszym nasileniu, na przykład krwawienia z nosa, także stają się częstsze. Wyniki prawidłowo przeprowadzonej metaanalizy badań dotyczących pierwotnej i wtórnej prewencji wskazują, że u pacjentów stosujących kwas acetylosalicylowy względne ryzyko niedokrwiennego udaru mózgu jest podwyższone. Ryzyko bezwzględne obej-

mowało 1 przypadek udaru na 1000 osób przyjmujących ten lek w ciągu 3–5 lat. Ryzyko nie zależało w znaczącym stopniu od dawki, jednak powyższa analiza nie pozwoliła wykryć takich różnic. Przeciwwskazaniami do stosowania kwasu acetylosalicylowego są: reakcje uczuleniowe, skłonność do krwawień, leczenie przeciwzakrzepowe, niedawno przebyte krwawienie z przewodu pokarmowego i czynna choroba wątroby.

W badaniu ETDRS [6] udowodniono, że stosowanie kwasu acetylosalicylowego nie zwiększa ryzyka wystąpienia krwawień do ciała szklistego siatkówki lub do ciała szklistego. Ponieważ podstawowymi stosowanymi w nim kryteriami oceny były retinopatia i makulopatia cukrzycowa, chorych systematycznie poddawano badaniom okulistycznym łącznie z fotografowaniem dna oka. Udowodniono w ten sposób, że leczenie kwasem acetylosalicylowym nie wpływało na postępowanie zmian w siatkówce ani na rozwój makulopatii.

Regularne stosowanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych może zwiększyć ryzyko wystąpienia przewlekłych chorób nerek lub pogorszyć kontrolę ciśnienia tętniczego u chorych z nadciśnieniem. Jednak mała dawka kwasu acetylosalicylowego w niewielkim stopniu hamuje syntezę nerkowych prostaglandyn i nie wpływa istotnie na czynność nerek ani na kontrolę ciśnienia tętniczego.

## Dawkowanie

Reakcja uwalniania zawartości płytek podlega silnemu hamowaniu pod wpływem kwasu acetylosalicylowego. Udowodniono, że lek ten w postaci dojelitowej w dawce 75 mg jest tak samo skuteczny w hamowaniu syntezy tromboksanu jak w większych dawkach w postaci tradycyjnej bądź dojelitowej. Kiedy obrót płytek jest szybki, jak w przypadku osób z chorobą naczyń będącą powikłaniem cukrzycy, stałe stężenie kwasu acetylosalicylowego w osoczu, uwalnianego z dojelitowych postaci tego leku, teoretycznie zapewnia ciągłe hamowanie syntezy tromboksanu.

Metaanalizy przeprowadzone przez APT [4] dotyczyły wyników leczenia różnymi dawkami kwasu acetylosalicylowego, stosowanego samodzielnie bądź z innymi lekami przeciwplatekowymi, włączając w to dipyridamol i sulfinpirazon. Obniżenie ryzyka wystąpienia epizodów naczyniowych o  $21 \pm 4\%$  obserwowano w 30 badaniach, w których kwas acetylosalicylowy podawano w dawce 500–1500 mg na dobę, natomiast tendencja do większej redukcji ryzyka (o  $29 \pm 7\%$ ) ujawniła się u 5000 chorych przyjmujących lek w dawce 75 mg na dobę. Po-

równywalne obniżenie ryzyka o  $28 \pm 3\%$  wystąpiło w 12 programach badawczych, w których stosowano kwas acetylosalicylowy w dawce 160–325 mg na dobę. Nie znaleziono dowodów wskazujących, że kwas acetylosalicylowy stosowany w kombinacji z innym lekiem przeciwplateczkowym jest skuteczniejszy niż stosowany w monoterapii. Rutynowo powinno się podawać kwas acetylosalicylowy w mniejszych dawkach (75–162 mg/d.), ponieważ taki sposób leczenia jest równie lub nawet bardziej skuteczny i wiąże się prawdopodobnie z niższym ryzykiem niż przyjmowanie dużych dawek.

### Uwagi dodatkowe

Przeprowadzona metaanaliza badań dotyczących stosowania kwasu acetylosalicylowego w prewencji wtórnej obejmowała odpowiednio dużą liczbę chorych, co umożliwiła określenie skuteczności leku w różnych sytuacjach klinicznych. Osobno analizowano wpływ leku u kobiet i u mężczyzn, u chorych z nadciśnieniem rozkurczowym lub bez niego, przed i po 65. roku życia, u osób z cukrzycą lub bez. Proporcjonalne korzyści z przyjmowania kwasu acetylosalicylowego były widoczne we wszystkich ocenianych podgrupach. Największe efekty tej terapii osiągnięto u osób zagrożonych najwyższym ryzykiem (po 65. rż., z nadciśnieniem rozkurczowym i cukrzycą). Próby kliniczne u kobiet nadal trwają. W badaniach typu *case control* ujawniono, że u kobiet stosujących 1–6 tabletek kwasu acetylosalicylowego w ciągu tygodnia zmniejsza się ryzyko zawału serca. Metaanaliza APT badań związanych z prewencją wtórną wykazała brak różnic w reakcji na leczenie między kobietami a mężczyznami, a program ETDRS dotyczył chorych obojga płci. Cukrzyca jest czynnikiem wysokiego ryzyka zawału serca u kobiet. Z powyższych przyczyn zalecenia zawarte w tym artykule dotyczą zarówno kobiet, jak i mężczyzn chorych na cukrzycę.

Mimo że mało jest danych na temat stosowania kłopidogrelu w cukrzycy, wydaje się, że lek ten można podawać zamiast kwasu acetylosalicylowego w przypadku reakcji uczuleniowych. W dużym badaniu *Clopidogrel vs Aspirin in Patients at Risk of Ischemic Events* (CAPRIE) stwierdzono nieznacznie większą skuteczność kłopidogrelu (75 mg) niż kwasu acetylosalicylowego (325 mg) w zmniejszaniu łącznego ryzyka udaru mózgu, zawału serca lub zgonu z powodu chorób naczyniowych u chorych na cukrzycę i bez niej [8]. Badania nad zastosowaniem innych leków, na przykład blokerów receptora płytkowego GPIIb/IIIa, jeszcze trwają.

### Zalecenia

1. Należy stosować kwas acetylosalicylowy (75–162 mg/d.) w prewencji wtórnej u kobiet i u mężczyzn chorych na cukrzycę po przebytym zawału serca, po zabiegu pomostowania aortalno-wieńcowego, udarach mózgu bądź przejściowych epizodach niedokrwienności ośrodkowego układu nerwowego, z chorobą naczyń obwodowych, z chromaniem przestankowym i/lub z dławicą piersiową (A).
2. Należy stosować kwas acetylosalicylowy (75–162 mg/d.) w ramach prewencji pierwotnej u kobiet i u mężczyzn chorych na cukrzycę typu 2, których dotyczy zwiększone ryzyko chorób układu sercowo-naczyniowego, włączając osoby po 40. roku życia oraz chorych, których obejmują dodatkowe czynniki ryzyka (występowanie chorób układu sercowo-naczyniowego w rodzinie, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu, dyslipidemia, albuminuria) (A).
3. Należy stosować kwas acetylosalicylowy w ramach prewencji pierwotnej u kobiet i u mężczyzn chorych na cukrzycę typu 1, których dotyczy zwiększone ryzyko chorób układu sercowo-naczyniowego, włączając osoby po 40. roku życia oraz chorych, których obejmują dodatkowe czynniki ryzyka (występowanie chorób układu sercowo-naczyniowego w rodzinie, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu, dyslipidemia, albuminuria) (C).
4. U osób z alergią na kwas acetylosalicylowy, tendencją do krwawień, krwawieniami z przewodu pokarmowego w ostatnim czasie, czynną chorobą wątroby lub przyjmujących doustne leki przeciwzakrzepowe nie jest wskazane stosowanie kwasu acetylosalicylowego. U pacjentów, u których ryzyko chorób serca jest wysokie, można rozważyć zalecenie innych preparatów przeciwplateczkowych (E).
5. Kwasu acetylosalicylowego nie należy zalecać chorym poniżej 21. roku życia, ze względu na podwyższone ryzyko wystąpienia zespołu Reya podczas jego stosowania w tym przedziale wiekowym. Nie przeprowadzono badań dotyczących stosowania kwasu acetylosalicylowego u osób przed 30. rokiem życia (E).

### PIŚMIENNICTWO

1. Colwell J.A.: Aspirin therapy in diabetes (technical review). *Diabetes Care* 1997; 20: 1767–1771.
2. Hayden M., Pignone M., Phillips 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: 161–171.

3. US Preventive Services Task Force: Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events: recommendation and rationale. *Ann. Intern. Med.* 2002; 136: 157–160.
4. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy-I: prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. Antiplatelet Trialists' Collaboration. *BMJ* 1994; 308: 81–106.
5. Final report on the aspirin component of the ongoing Physicians' Health Study Research Group. *N. Engl. J. Med.* 1989; 321: 129–135.
6. The ETDRS Investigators: Aspirin effects on mortality and morbidity in patients with diabetes mellitus: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report 14. *JAMA* 1992; 268: 1292–1300.
7. Hansson L., Zanchetti A., Carruthers S.G. i wsp.: Effects of intensive blood-pressure lowering and low dose aspirin on patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomized trial. *Lancet* 1998; 351: 1755–1762.
8. CAPRIE Steering Committee: A randomised, blinded trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996; 348: 1329–1339.