

John A. Colwell

# Kwas acetylosalicylowy — lek zbyt rzadko wykorzystywany w leczeniu chorych na cukrzycę

## Aspirin therapy in diabetes is underutilized

W 1997 roku Amerykańskie Towarzystwo Diabetologiczne (ADA, *American Diabetes Association*) zaleciło stosowanie kwasu acetylosalicylowego w niskiej dawce w ramach wtórnej prewencji u chorych na cukrzycę [1, 2]. Opublikowane zalecenia nie zawierały żadnych nowości, ponieważ stanowiły tylko formę podsumowania wyników wszystkich prób klinicznych prowadzonych do 1994 roku, oceniających stosowanie leczenia przeciwplatekowego w prewencji wtórnej [3]. Niemniej jednak ADA przyznało, że powszechnie uznane zalecenia nie zawsze są wystarczające dla chorych na cukrzycę. Częstość incydentów sercowo-naczyniowych jest co najmniej 2–4-krotnie większa w tej grupie chorych i są one najczęstszą przyczyną zgonu. Ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych u osób z rozpoznaną cukrzycą typu 2, które nie przeżyły zawału serca, jest takie samo jak u osób bez cukrzycy po przebytych zawałach [4]. Płytki krwi chorych na cukrzycę są nadmiernie wrażliwe na czynniki agregacyjne w warunkach *in vitro*. Ponadto, stwierdza się również zwiększoną syntezę tromboksanu, która jest blokowana niskimi dawkami kwasu acetylosalicylowego [5]. Powszechnie uważa się, że przeciwkrzepliwie działanie kwasu acetylosalicylowego wynika z zahamowania syntezy tromboksanu. Wyniki prób klinicznych dotyczących prewencji pierwotnej oraz wtórnej u chorych na cukrzy-

cę potwierdzają ostateczne zalecenia stosowania u dorosłych (> 30 lat) pacjentów z wysokim ryzykiem choroby sercowo-naczyniowej dojelitowej postaci kwasu acetylosalicylowego w dawce dziennej 81–325 mg [1, 2].

Istotne znaczenie ma definicja pojęcia wysokiego ryzyka naczyniowego. Zgodnie z zaleceniami ADA obecność przynajmniej jednego z czynników ryzyka u chorego na cukrzycę upoważnia do rozpoczęcia leczenia kwasem acetylosalicylowym: wystąpienie w rodzinie zawału serca, palenie tytoniu, nadwaga ponad 120% normy, nadciśnienie tętnicze, mikro- lub makroalbuminuria oraz dyslipidemia. Podstawowe pytania to: *Ilu chorych na cukrzycę w Stanach Zjednoczonych kwalifikuje się do leczenia kwasem acetylosalicylowym? Ilu spośród nich stosuje leczenie kwasem acetylosalicylowym?*

Rolka i wsp. [6] podjęli próbę odpowiedzi na te dwa pytania. W latach 1988–1994 przeprowadzono analizę danych z badania NHANES III (*Third National Health and Nutrition Examination Study*). Zbadano 1503 dorosłych ( $\geq 21$  lat) chorych na cukrzycę — u 27% występowały objawy schorzeń układu sercowo-naczyniowego (CVD, *cardiovascular disease*), a u 71% stwierdzono przynajmniej jeden czynnik ryzyka. Zgodnie z zaleceniami ADA prawie wszyscy dorośli chorzy na cukrzycę kwalifikowali się do leczenia kwasem acetylosalicylowym, jednak tylko 20% (95% CI: 16–23) podało, że regularnie stosuje ten lek. Pacjenci z CVD stosowali go regularnie w 37%, a osoby z przynajmniej jednym czynnikiem ryzyka tylko w 13%. Okazuje się, że tanie i skuteczne postępowanie zapobiegawcze nie było powszechnie stosowane przez chorych na cukrzycę.

Przedrukowano za zgodą z: *Diabetes Care*, 2001, 24, 2, 195–196  
Copyright © 1999 by *American Diabetes Association, Inc.*  
*American Diabetes Association* nie odpowiada za poprawność tłumaczenia z języka angielskiego.

Diabetologia Praktyczna 2001, tom 2, nr 3, 191–193  
Tłumaczenie: dr med. Anna Korzon-Burakowska  
Wydanie polskie: Via Medica

Dlaczego tak się dzieje? Badanie zakończono 3 lata przed opublikowaniem zaleceń ADA, a zatem przed udokumentowaniem korzyści płynących z zastosowania tego leku. Dane pochodzące z innych źródeł także wskazują na niedostateczne wykorzystanie kwasu acetylosalicylowego, nawet w prewencji wtórnej [6]. Istnieją także inne czynniki, które mogły wpłynąć na wyniki badania. Większość wcześniejszych wielośrodkowych prób klinicznych prowadzono głównie na podstawie badania mężczyzn. Analiza danych z *Nurses Health Study* wykazała wzajemne powiązanie pomiędzy stosowaniem kwasu acetylosalicylowego oraz incydentami sercowo-naczyniowymi, ale wyniki leczenia nie zostały jeszcze opublikowane [7]. Niemniej jednak wydaje się oczywiste, że u kobiet chorych na cukrzycę typu 2 ryzyko wystąpienia incydentu sercowo-naczyniowego jest wysokie. Niedawno opublikowane wyniki badania NHANES I wykazały 23-procentowy wzrost śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych u kobiet chorych na cukrzycę w porównaniu z 27-procentowym spadkiem u kobiet bez cukrzycy w okresie 1971–1984 roku [8]. Dwie bardzo dobre próby prospektywne — ETDRS (*Early Treatment Diabetic Retinopathy Study*) [9] oraz HOT (*Hypertension Optimal Treatment*) [10] — objęły wiele kobiet chorych na cukrzycę i wykazały znaczną redukcję ryzyka wystąpienia pierwszego zawału serca podczas leczenia kwasem acetylosalicylowym. Badanie HOT pozwoliło zlikwidować obawy związane z mózgowymi powikłaniami krwotocznymi w trakcie leczenia. W tym badaniu stwierdzono 15-procentowy spadek ryzyka wystąpienia poważnego incydentu sercowo-naczyniowego oraz 36-procentową redukcję ryzyka wystąpienia zawału serca u osób z nadciśnieniem, właściwie leczonych lekami hipotensyjnymi.

Jaka jest optymalna dawka kwasu acetylosalicylowego zapobiegająca incydom sercowo-naczyniowym oraz pozwalająca uniknąć takich powikłań, jak krwawienia żołądkowo-jelitowe oraz śródmózgowe? Enzym cyklooksygenaza płytkowa jest niezwykle wrażliwy na niskie dawki kwasu acetylosalicylowego, a dawka 40 mg/d. powoduje całkowite zahamowanie syntezy tromboksanu. W metaanalizie badań prewencji wtórnej [3] korzystny efekt zaobserwowano już przy dawce 75 mg/d. i stwierdzono jednakową skuteczność dawek w zakresie 75–325 mg/d. Ponieważ powikłania krwotoczne żołądkowo-jelitowe oraz mózgowe zależą od dawki, a nie ma dodatkowego efektu kardioprotekcyjnego w przypadku dawki dobowej powyżej 325 mg, taki właśnie zakres dawkowania został wybrany przez ADA. W celu zmniejszenia podrażnienia żołądka zaleca się preparaty dojelitowe.

Kwas acetylosalicylowy w niskiej dawce jest słabym inhibitorem syntezy prostaglandyn w nerkach, dlatego nie zaburza funkcji nerek. Czas przeżycia płytek w cukrzycy zwiększa się. Podczas stosowania małych dawek kwasu acetylosalicylowego raz dziennie wykazano, że nowo powstające płytki wytwarzają niewielką ilość tromboksanu. W jednym z badań oceniających leczenie niskimi dawkami leku stwierdzono, że uwalnianie tromboksanu było blokowane w 98%, a pozostałe 2% wykazało działanie proagregacyjne [11]. Ta obserwacja nie ma jednak znaczenia klinicznego w świetle istotnego zmniejszenia ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych, stwierdzonego w kontrolowanych próbach klinicznych u chorych na cukrzycę.

Wpływ wysokich dawek kwasu acetylosalicylowego na hemostazę niekoniecznie zależy od zahamowania płytkowej syntezy tromboksanu. Ułatwienie fibrynolizy udowodniono przy dawce 650 mg 2 razy dziennie. Wysokie dawki leku mogą hamować uwalnianie inhibitora aktywatora plazminogenu-1 (PAI-1, *plasminogen activator inhibitor-1*) z miejsc jego gromadzenia się — ziarnistości płytkowych. Płytkowy PAI-1 stanowi około 90% całkowitych zapasów organizmu, a jego gromadzenie i uwalnianie zwiększa się w cukrzycy typu 2 [12]. W innym badaniu pojedyncza dawka 650 mg kwasu acetylosalicylowego hamowała uwalnianie PAI-1 z płytek indukowanych kwasem arachidonowym, co wiązało się z 60-procentowym spadkiem poziomu PAI-1 w osoczu [13]. Badaniom tym dotychczas poświęcono niewiele uwagi, jednak wskazane byłyby dalsze badania wpływu kwasu acetylosalicylowego na proces fibrynolizy oraz uwalnianie PAI-1 z płytek.

Poziom białka C-reaktywnego, wskaźnika procesów zapalnych, w osoczu może być podwyższony u chorych na cukrzycę. W badaniu *U.S. Physicians Health Study*, w którym poziom tego białka w osoczu stanowił wskaźnik ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych, stwierdzono, że kwas acetylosalicylowy w dawce 325 mg podawanej co drugi dzień, powoduje 55-procentową redukcję ryzyka zawału serca u osób, u których poziom białka C był najwyższy [14], najprawdopodobniej na skutek działania przeciwzapalnego.

Zdaniem Rolki i wsp. stosowanie kwasu acetylosalicylowego należałoby włączyć do takich programów, jak DQIP (*Diabetes Quality Improvement Program*) oraz HEDIS (*Health Plan Employer Data and Information Set*). Rezultaty edukacji w cukrzycy są aktualnie podsumowywane przez NDEOS (Narodowy System Oceny Wyników Edukacji – *National Diabetes Education Outcomes System*). Włączenie oce-

ny efektów stosowania kwasu acetylosalicylowego do systemu oceny edukacji może zachęcić chorych na cukrzycę do regularnego stosowania tego leku. Terapia małymi dawkami jest tania, jej efekty są potencjalnie korzystne i zdecydowanie przewyższają ryzyko samego leczenia u chorych na cukrzycę typu 2.

## PIŚMIENNICTWO

- Colwell M.A.: Aspirin therapy in diabetes (Technical Review). *Diabetes Care* 1997; 20: 1767–1771.
- American Diabetes Association: Aspirin therapy in diabetes (Position Statement). *Diabetes Care* 1997; 20: 1772–1773.
- 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. *B.M.J.* 1994; 308: 81–106.
- Haffner S.M., Lehto S., Ronnema T., Pyorala K., Laakso M.: Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.* 1998; 339: 229–234.
- Halushka P.V., Rogers R.C., Loadholt C.B., Colwell J.A.: Increased platelet thromboxane synthesis in diabetes mellitus. *J. Lab. Clin. Med.* 1981; 97: 87–96.
- Rolka D.B., Fagot-Campagna A.F., Venkat Narayan K.M.: Aspirin use among adults with diabetes: estimates from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Diabetes Care* 2001; 24: 197–201.
- Manson J.E., Stampfer M.J., Golditz G.A., Willett W.C., Rosner B., Speizer F.E., Hennekens C.H.: A prospective study of aspirin use and primary prevention of cardiovascular disease in women. *JAMA* 1991; 266: 521–527.
- Gu K., Cowie C.C., Harris M.I.: Diabetes and decline in heart disease mortality in US adults. *JAMA* 1999; 281: 1291–1297.
- ETDRS Investigators: Aspirin effects on mortality and morbidity in patients with diabetes mellitus. *JAMA* 1992; 268: 1292–1300.
- Hansson L., Zanchetti A., Carruthers S.G., Dahlof B., Elmfeldt D., Julius S., Menard J., Rahn K.H., Wedel H., Westerline S.: Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomized trial. *Lancet* 1998; 351: 1755–1762.
- DiMinno G., Silver M.J., Carbone A.M., Murphy S.: Trial of repeated low-dose aspirin in diabetic angiopathy. *Blood* 1986; 68: 886–891.
- Jokl R., Klein R.L., Lopes-Virella M.F., Colwell J.A.: Release of platelet plasminogen activator inhibitor-1 in whole blood is increased in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 1995; 18: 1150–1155.
- Mousa S.A., Forsythe M.S., Bozarth J.M., Reilly T.M.: Effect of single oral dose of aspirin on platelet functions and plasma plasminogen activator inhibitor-1. *Cardiology* 1993; 83: 367–373.
- Ridker P.M., Cushman M., Stampfer M.J., Tracy R.P., Hennekens C.H.: Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N. Engl. J. Med.* 1997; 336: 973–979.