

Zalecenia Amerykańskiego Towarzystwa Diabetologicznego

Leczenie kwasem acetylosalicylowym chorych na cukrzycę

Aspirin therapy in diabetes

U chorych na cukrzycę ryzyko zgonu z powodu chorób układu sercowo-naczyniowego jest 2–4-krotnie większe. Dotyczy to kobiet i mężczyzn w jednakowym stopniu. Przyczyniają się do tego głównie miażdżyca i zaburzenia krzepnięcia krwi, podkreśla się też rolę płytek krwi. Płytki chorych na cukrzycę w warunkach *in vitro* reagują nadmiernie na czynniki agregujące. Głównym mechanizmem tej nieprawidłowej odpowiedzi 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 poprzez acetylację płytkowej cyklooksygenazy, stosowano w pierwotnej i wtórnej prewencji incydentów sercowo-naczyniowych zarówno u chorych na cukrzycę, jak i u osób bez cukrzycy. Metaanalizy takich badań i duże wieloośrodkowe próby kliniczne udowodniły, że w przypadku braku 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 taką terapię powinno się stosować również w ramach prewencji pierwotnej u chorych na cukrzycę, u których ryzyko tego typu incydentów jest duże [1].

Przedrukowano za zgodą z: *Diabetes Care*, 2001, 24, supl. 1, S62–S63
Copyright © 2001 by American Diabetes Association, Inc.
American Diabetes Association nie odpowiada za poprawność tłumaczenia z języka angielskiego.

Diabetologia Praktyczna 2001, tom 2, nr 3, 237–239
Tłumaczenie: lek. med. Małgorzata Czajka-Stelmaszewska
Wydanie polskie: Via Medica

Skuteczność

Badania dotyczące prewencji wtórnej

Grupa badaczy (APT, *Anti-Platelet Trialists*) ogłosiła wyniki metaanalizy 145 prospektywnych kontrolowanych badań, dotyczących terapii przeciwplateletowej 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.). Stwierdzono około 25-procentową redukcję ryzyka w każdej z tych kategorii — u chorych na cukrzycę była ona porównywalna z występującą u chorych bez cukrzycy. Redukcja ta była największa przy dawce kwasu acetylosalicylowego wynoszącej 325 mg/d. lub mniej. Wykazano, że stosując kwas acetylosalicylowy w prewencji wtórnej, można uniknąć 38 ± 12 incydentów sercowo-naczyniowych na 1000 u chorych na cukrzycę. Porównywalne wyniki otrzymano u kobiet i u mężczyzn.

Wyniki te były zgodne z uzyskanymi w badaniu ETDRS (*Early Treatment Diabetic Retinopathy Study*), dotyczącym zarówno chorych na cukrzycę typu 1, jak 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 HOT (*Hypertension Optimal Treatment*) była analiza wpływu kwasu acetylosalicylowego w dawce 75 mg/d. w porównaniu z placebo u 18 790 chorych z nadciśnieniem tętniczym. Badanych losowo podzielono na grupy zróżnicowane pod względem docelowych wartości ciśnienia

rozkurczowego — 90, 85 lub 80 mm Hg [2]. W badaniu tym wzięło udział 1501 chorych na cukrzycę. Stosowanie kwasu acetylosalicylowego istotnie zmniejszyło częstość epizodów sercowo-naczyniowych — o 15% i zawałów serca — o 36%. Podobny efekt zaobserwowano zarówno u chorych na cukrzycę, jak i bez niej. Stwierdzono jednakową częstość krwawień zakończonych zgonem, włącznie z krwotokiem mózgowym, w grupie leczonej kwasem acetylosalicylowym i w grupie otrzymującej placebo, natomiast mniejsze krwawienia były liczniejsze w grupie leczonej kwasem acetylosalicylowym. Badanie to dostarczyło dalszych dowodów na bezpieczeństwo i skuteczność stosowania kwasu acetylosalicylowego u chorych na cukrzycę z dobrze kontrolowanym ciśnieniem tętniczym.

Badania dotyczące prewencji pierwotnej

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

Bezpieczeństwo

Najważniejszymi działaniami niepożądanymi, związanymi ze stosowaniem kwasu acetylosalicylowego, są uszkodzenie błony śluzowej żołądka i krwotoki z przewodu pokarmowego. Ich występowanie zależy od dawki i może być zredukowane do poziomu placebo przez stosowanie preparatów dojelitowych kwasu acetylosalicylowego w dawce 75–325 mg raz dziennie. Krwawienia o mniejszym nasileniu, na przykład krwawienia z nosa, mogą się pojawić przy stosowaniu mniejszych dawek, prawdopodobnie na skutek hamowania reakcji uwalniania zawartości płytek. W kilku badaniach prospektywnych obserwowano tendencję do zwiększania częstości udarów krwotocznych, lecz nie osiągnęły one wartości znamiennej statystycznie. Przeciwwskazaniami do stosowania kwasu acetylosalicylowego są: reakcje uczuleniowe, skłonność do krwawień, leczenie przeciwkrzepliwie, niedawno przebyte krwawienie z przewodu pokarmowego i czynna choroba wątroby.

Badanie ETDRS udowodniło, że stosowanie kwasu acetylosalicylowego nie zwiększa ryzyka wystąpienia krwawień do ciała szklatego siatkówki lub do ciała szklatego. Ponieważ podstawowymi kry-

teriami oceny w tym badaniu były retinopatia i makulopatia cukrzycowa, chorych systematycznie poddawano badaniom okulistycznym łącznie z fotografowaniem dna oka. Udowodniono w ten sposób, że leczenie kwasem acetylosalicylowym nie miało wpływu na postęp zmian w siatkówce ani na rozwój makulopatii.

Regularne stosowanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych może zwiększyć ryzyko wystąpienia przewlekłych chorób nerek lub pogorszyć kontrolę ciśnienia u chorych z nadciśnieniem. Jednak mała dawka kwasu acetylosalicylowego w niewielkim stopniu hamuje syntezę nerkowych prostaglandyn i nie ma istotnego wpływu 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 wyższych dawkach w postaci tradycyjnej bądź dojelitowej. Kiedy obrót płytek jest szybki, jak w przypadku osób z chorobą naczyń, będącą powikłaniem cukrzycy, wówczas stałe stężenie kwasu acetylosalicylowego w osoczu, uwalnianego z dojelitowych postaci tego leku, zapewnia teoretycznie ciągłe hamowanie syntezy tromboksanu.

Metaanalizy przeprowadzone przez APT 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 stosowano w dawce 500–1500 mg dziennie, natomiast tendencja do większego obniżenia ryzyka (o $29 \pm 7\%$) ujawniła się u 5000 chorych przyjmujących lek w dawce 75 mg dziennie. Porównywalna redukcja ryzyka o $28 \pm 3\%$ wystąpiła w 12 programach badawczych, w których stosowano kwas acetylosalicylowy w dawce 160–325 mg dziennie. Nie znaleziono dowodów, aby kwas acetylosalicylowy stosowany w kombinacji z innym lekiem przeciwplatekowym był skuteczniejszy niż stosowany w monoterapii.

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 cho-

rych z lub bez nadciśnienia rozkurczowego, przed i po 65 roku życia, u osób z cukrzycą lub bez. Proporcjonalne korzyści ze stosowania kwasu acetylosalicylowego były widoczne we wszystkich ocenianych podgrupach. Największe efekty tej terapii osiągnięto u osób z najwyższym ryzykiem (po 65 rż., z nadciśnieniem rozkurczowym i cukrzycą). Próby kliniczne u kobiet nadal trwają. Badania typu *case control* ujawniają, 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 odpowiedzi 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 dane dotyczące stosowania clopidogrelu w cukrzycy są skąpe, wydaje się, że lek ten można stosować zamiast kwasu acetylosalicylowego w przypadku reakcji uczuleniowych. W dużym badaniu CAPRIE stwierdzono nieznacznie większą skuteczność clopidogrelu (75 mg) niż kwasu acetylosalicylowego (325 mg) w zmniejszaniu łącznego ryzyka udaru, zawału serca lub zgonu z powodu chorób naczyniowych u chorych na cukrzycę i bez niej [3]. Badania nad zastosowaniem innych leków, na przykład blokerów receptora płytkowego GPIIb/IIIa, jeszcze trwają.

We wtórnej analizie obserwowano zmniejszenie korzystnego efektu inhibitorów ACE pod wpływem kwasu acetylosalicylowego u osób z rozpoznaną chorobą sercowo-naczyniową (przebyty zawał serca, dławica piersiowa, niewydolność krążenia) [4]. Dlatego u tych chorych powinno się brać pod uwagę alternatywne leki przeciwplatekcyjne, chociaż nie są jeszcze dostępne ostateczne wyniki badań.

Zalecenia

1. Należy stosować kwas acetylosalicylowy w prewencji wtórnej u kobiet i u mężczyzn chorych na cukrzycę, u których występują objawy choroby dużych naczyń. Dotyczy to chorych obojga płci po przebytym zawału serca, po zabiegu pomostowania aortalno-wieńcowego, udarach bądź przejściowych epizodach niedokrwiennych ośrodkowego układu nerwowego, z chorobą naczyń obwodowych, z chrońmieniem przestankowym i/lub z dławicą piersiową.
2. Należy stosować kwas acetylosalicylowy jako terapię wspomagającą zwalczanie czynników ryzyka w ramach prewencji pierwotnej chorób sercowo-naczyniowych w grupach wysokiego ryzyka, u kobiet i mężczyzn chorych na cukrzycę

typu 1 i 2. Dotyczy to w szczególności tych chorych, których dodatkowo obciąża:

- występowanie choroby wieńcowej w rodzinie
- palenie tytoniu
- nadciśnienie tętnicze
- otyłość (> 120% pożądanej masy ciała); BMI > 27,3 u kobiet, > 27,8 u mężczyzn
- albuminuria (mikro- lub makro-)
- zaburzenia lipidowe:
 - cholesterol > 200 mg/dl
 - cholesterol frakcji LDL > 100 mg/dl
 - cholesterol frakcji HDL < 45 mg/dl u mężczyzn i < 55 mg/dl u kobiet
 - Triglicerydy > 200 mg/dl
- wiek > 30 lat

Nie przeprowadzono dotychczas badań nad stosowaniem kwasu acetylosalicylowego u chorych na cukrzycę poniżej 30 roku życia.

3. Należy stosować kwas acetylosalicylowy w postaci dojelitowej, w dawce 81–325 mg dziennie.
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 przeciwkrzepliwie nie jest wskazane stosowanie kwasu acetylosalicylowego.
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.

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

Początkowy szkic tego artykułu przygotował John A. Colwell, MD, PhD. Następnie tekst został przejrany, zmodyfikowany i zaaprobowany przez *Professional Practice Committee* w maju 1997 roku i przez *Executive Committee* w czerwcu 1997 roku. Artykuł przejrano ponownie w 2000 roku.

PIŚMIENNICTWO

1. Collwell J.A.: Aspirin therapy in diabetes (Technical Review). *Diabetes Care* 1997; 20: 1767–1771.
2. Hansson L., Zanchetti A., Carruthers S.G., Dahlof B., Elmfeldt Julius S., Menard J., Rahn K.H., Wedel H., Westerling S.: 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.
3. CAPRIE Steering Committee: A randomized, blinded trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996; 348: 1329–1339.
4. Peterson J.G., Topol E. J., Sapp S.K., Young J.B., Lincoff A. M., Lauer M.S.: Evaluation of the effects of aspirin combined with angiotensin-converting enzyme inhibitors in patients with coronary artery disease. *Am. J. Med.* 2000; 109: 371–377.