

Leczenie przeciwzakrzepowe u pacjentów z cukrzycą

Anticoagulant treatment in patients with diabetes

STRESZCZENIE

Cukrzyca jest powszechnie uznanym czynnikiem ryzyka incydentów zakrzepowo-zatorowych. U podstawy stanu prozakrzepowego we wszystkich typach cukrzycy leży hiperglikemia i stres oksydacyjny. Hiperglikemia jest przyczyną nieenzymatycznej glikacji białek, której ulegają między innymi białkowe aktywatory i inhibitory krzepnięcia i fibrynolizy. Końcowe produkty glikacji promują powstawanie przewlekłego stanu zapalnego. Stres oksydacyjny powoduje powstanie wolnych rodników aktywujących proces krzepnięcia. Inne mechanizmy prozakrzepowe występujące w cukrzycy to insulinooporność, hiperinsulinemia, redukcja syntezy siarczanu heparanu, uszkodzenie śródbłonka naczyń krwionośnych, specyficzne modyfikacje funkcji płytek krwi oraz zmiany ilościowe aktywatorów, inhibitorów oraz markerów krzepnięcia. Insulina korzystnie wpływa na hemostazę poprzez utrzymywanie prawidłowej podatności błony erytrocytów, stymulację syntezy NO i zmniejszenie produkcji PAI-1. Podstawą leczenia przeciwkrzepliwego w cukrzycy jest wyrównanie metaboliczne zaburzeń biochemicznych.

Najpowszechniej stosowanym lekiem przeciwplatecznym jest kwas acetylosalicylowy. Amerykańskie Towarzystwo Diabetologiczne zaleca stosowanie go w dawce dobowej 75–162 mg zarówno w prewencji pierwotnej, jak i wtórnej. Stosowanie pochodnych tienopirydyny i antagonistów receptora płytkowego GP IIb/IIIa jest istotne u osób chorych na cukrzycę, u których doszło do wystąpienia ostrego zespołu wieńcowego. Według wytycznych Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego kwas acetylosalicylowy powinien być stosowany w dawce 75–100 mg na dobę, natomiast kłopidogrel w dawce 75 mg na dobę. Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne wskazuje na konieczność szeroko rozumianej normalizacji zaburzeń metabolicznych w cukrzycy oraz zaleca stosowanie inhibitora P2Y₁₂ wraz z ASA w terapii ostrego zespołu wieńcowego. Wyrównanie metaboliczne oraz farmakoterapia jako profilaktyka przeciwzakrzepowa są treścią zaleceń Polskiego Towarzystwa Kardiodiabetologicznego. (*Forum Zaburzeń Metabolicznych* 2013 tom 4, nr 1, 19–28)

Słowa kluczowe: leczenie przeciwzakrzepowe, cukrzyca, stan prozakrzepowy

**Damian Skrypnik,
Paweł Bogdański,
Danuta Pupek-Musialik,
Bartosz Rypiński**

Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych,
Zaburzeń Metabolicznych i Nadciśnienia
Tętniczego Uniwersytetu Medycznego
im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Adres do korespondencji:

Lek. Damian Skrypnik,
Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych,
Zaburzeń Metabolicznych i Nadciśnienia
Tętniczego w Poznaniu,
ul. Szamarzewskiego 84; 60–569 Poznań,
tel. 61 854 93 77,
faks: 61 847 85 29,
e-mail: damian.skrypnik@gmail.com

Copyright © 2013 Via Medica
ISSN 2081–2450

ABSTRACT

Diabetes is widely recognized as a risk factor for thromboembolic events. At the base of prothrombotic state in all types of diabetes is hyperglycaemia and oxidative stress. Hyperglycemia is the cause of non-enzymatic glycation of protein activators and inhibitors of coagulation and fibrinolysis. Advanced Glycation End Products promote the formation of chronic inflammation. Oxidative stress causes the formation of free radicals activating coagulation. Other thrombogenic mechanisms in diabetes are insulin resistance, hyperinsulinemia, reduction of the synthesis of heparan sulfate, vascular endothelial injury, specific modifications of platelet function and quantitative changes of activators, inhibitors and markers of coagulation. Insulin affects hemostasis beneficially by maintaining proper susceptibility of erythrocyte membranes, stimulation of NO synthesis and reduction of PAI-1 production. The basis of anticoagulant therapy in diabetes is metabolic alignment of biochemical disorders.

The most commonly used antiplatelet drug is acetylsalicylic acid (ASA). The American Diabetes Association recommends a daily dose of ASA from 75 to 162 mg, both in primary and secondary prevention. The use of thienopyridines and antagonists of platelet receptor GP IIb/IIIa is important in persons with diabetes with acute coronary syndrome. According to the Polish Diabetes Association guidelines aspirin should be administered at a dose of 75–100 mg a day, and clopidogrel 75 mg a day. European Society of Cardiology indicates the need for normalization of metabolic disorders in diabetes and recommends the use of P2Y₁₂ inhibitor and ASA in the treatment of acute coronary syndrome. Metabolic alignment and pharmacological thromboprophylaxis are the contents of the Polish Cardiodiabetic Society recommendations. (*Forum Zaburzen Metabolicznych* 2013, vol. 4, nr 1, 19–28)

Key words: antithrombotic therapy, diabetes, prothrombotic state

►► U podstawy stanu prozakrzepowego we wszystkich typach cukrzycy leży hiperglikemia i stres oksydacyjny. Dodatkową predyspozycją do nadkrzepliwości w cukrzycy typu 2 jest insulinooporność, hiperinsulinemia oraz toczący się stan zapalny o subklinicznym nasileniu ◄◄

CUKRZYCA JAKO STAN PROZAKRZEPOWY

Cukrzyca jest powszechnie uznanym czynnikiem ryzyka incydentów zakrzepowo-zatorowych. U podstawy stanu prozakrzepowego we wszystkich typach cukrzycy leży hiperglikemia i stres oksydacyjny. Dodatkową predyspozycją do nadkrzepliwości w cukrzycy typu 2 jest insulinooporność, hiperinsulinemia oraz toczący się stan zapalny o subklinicznym nasileniu. Na poziomie molekularnym przyczyną stanu prozakrzepowego w cukrzycy jest zaburzona synteza i funkcja proteoglikanów pokrywających komórki śródbłonna, przede wszystkim siarczanu heparanu [1]. Głównym zaburzeniem metabolicznym w przebiegu cukrzycy jest hiperglikemia. Jej negatywny wpływ na hemostazę odbywa się poprzez wiele mechanizmów, takich jak:

bezpośrednie toksyczne działanie glukozy, aktywacja szlaku kinazy białkowej C, szlak heksozaminy, akumulacja końcowych produktów glikacji, zwiększenie przemiany glukozy do sorbitolu i pseudohipoksja [1]. Skutkiem hiperglikemii jest nieenzymatyczna glikacja białek strukturalnych, enzymatycznych oraz receptorowych poprzez połączenie grupy karbonylowej glukozy z wolną grupą aminową białka. Tworzą się końcowe produkty glikacji (AGE, *advanced glycation end products*), które łączą się z receptorami swoistymi dla AGE (RAGE, *receptor advanced glycation end products*) i doprowadzają do aktywacji komórek poprzez prozapalny czynnik jądrowy NF-κB (*nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells*). Skutkiem aktywacji RAGE jest synteza cy-

tokin prozapalnych, uruchomienie procesów zapalenia oraz uwolnienie czynników wzrostowych. Aktywowane zostają również powierzchniowe białka adhezyjne, takie jak czynnik von Willebranda, trombomodulina czy TF (*tissue factor*). Dochodzi do spadku wytwarzania tlenku azotu (NO, *nitric oxide*). Istotnym problemem wynikającym z hiperglikemii jest glikacja białkowych aktywatorów oraz inhibitorów krzepnięcia i fibrynolizy, a także białek receptorowych umiejscowionych na trombocytach, erytrocytach oraz komórkach śródbłónka naczyniowego. Efektem tego procesu jest wzrost wrażliwości trombocytów na czynniki agregujące oraz wzrost lepkości krwi [2–5].

Drugą istotną komponentą intensyfikacji procesów prozakrzepowych w cukrzycy jest stres oksydacyjny. Udowodniono, że u ludzi cierpiących na cukrzycę wzrasta produkcja wolnych rodników przy jednoczesnym upośledzeniu ich eliminacji. Przyczyną tej patologii jest zwiększona aktywność oksydaz oraz katalizowany przez jony metali proces nieenzymatycznego samoutleniania glukozy. Poza tym zauważono, że produkcja wolnych rodników tlenowych ma miejsce podczas opisanej powyżej nieenzymatycznej glikacji białek. Ponadto same glikowane białka mogą wytwarzać wolne rodniki [6]. Wolne rodniki tlenowe aktywują proces krzepnięcia. Doprowadzają one do powstawania nadtlenków lipidów, które hamują produkcję prostacykliny i wzmagają syntezę tromboksanu. Nadmiar wolnych rodników upośledza funkcje śródbłónka poprzez zmniejszenie wydzielania NO i wzrost napięcia mięśniówki naczyń. Uszkodzony śródbłonek uwalnia w nadmiarze czynnik von Willebranda, który stymuluje adhezję i agregację. Dodatkowo dochodzi do adhezji monocytów do nieprawidłowo funkcjonującego śródbłónka, co w efekcie stymuluje uwalnianie cytokin, w tym interleukiny 6 (IL-6), która w hepatocytach pobudza syntezę fibrynogeny i innych białek ostrej fazy. Stres oksy-

dacyjny w warunkach hiperglikemii doprowadza do inaktywacji antytrombiny III, nadprodukcji kalikreiny aktywującej układ krzepnięcia, uruchamia kaskadę kininogeny oraz skutkuje nadmiernym uwalnianiem antyfibrynolitycznego czynnika PAI-1 (*plasminogen activator inhibitor-1*) z komórek uszkodzonego śródbłónka [2, 7].

Kolejnym istotnym elementem wzrostu krzepliwości krwi w przebiegu cukrzycy jest insulinooporność, hiperinsulinemia oraz subkliniczny stan zapalny. Wykazano, że zarówno w cukrzycy, jak i w procesie miażdżycowym dochodzi do nadprodukcji CRP (*C-reactive protein*), IL-6 oraz osoczowych białek adhezyjnych. Przewlekły stan zapalny będący efektem wpływu cytokin na takie komórki jak hepatocyty, monocyty, makrofagi, adipocyty i komórki śródbłónka promuje aterotrombogenezę i rozwój zespołu metabolicznego. U pacjentów otyłych ma miejsce nadmierna ekspresja TNF- α (*tumor necrosis factor- α*) i IL-6 w tkance tłuszczowej. Patologie te w znacznym stopniu przyczyniają się do powstawania blaszki miażdżycowej i nadprodukcji fibrynogenu [8–10].

Innym patomechanizmem nadkrzepliwości krwi w cukrzycy jest redukcja syntezy siarczanu heparanu na powierzchni śródbłónka naczyniowego. Siarczan heparanu odpowiada za prawidłowy ujemny ładunek błony podstawnej oraz własności antykoagulacyjne śródbłónka. Jest on też inhibitorem wzrostu komórek, między innymi miocytów. Poprzez interakcje z AT-III (antytrombina III) warunkuje nietrombogenność ściany naczyniowej. Przyczyną spadku stężenia siarczanu heparanu w cukrzycy jest uszkodzenie śródbłónka naczyń krwionośnych w procesie nieenzymatycznej glikacji białek oraz poprzez działanie wolnych rodników. Efektem powyższej patologii jest trombofilia [11, 12].

W cukrzycy zaobserwowano specyficzne zmiany funkcji płytek krwi zależne od typu cukrzycy. Przedstawiono je w tabeli 1 [13].

►► Innym patomechanizmem nadkrzepliwości krwi w cukrzycy jest redukcja syntezy siarczanu heparanu na powierzchni śródbłónka naczyniowego ◀◀

Tabela 1

Zmiany funkcji płytek krwi w cukrzycy [13]

Funkcja płytek	Cukrzyca typu 1	Cukrzyca typu 2	Insulinooporność
Przeciwwagregacyjne działanie insuliny		Obniżone	Obniżone
Przeciwwagregacyjna aktywność tlenu azotu		Obniżona	Obniżona
Przeciwwagregacyjna aktywność prostacykliny	Obniżona		Obniżona
Synteza cyklicznego guanozynomonofosforanu w odpowiedzi na tlenek azotu	Obniżona	Obniżona	Obniżona
Aktywność konstytutywnej syntazy tlenu azotu	Obniżona	Obniżona	
Aktywność indukowanej syntazy tlenu azotu	Podwyższona	Podwyższona	
Wiązanie prostacyklin przez płytkę	Obniżone/ /bez zmian	Obniżone/ /bez zmian	
Antyagregacyjne działanie lipoprotein o dużej gęstości	Obniżone		
Synteza tromboksanu	Podwyższona	Podwyższona	
Wrażliwość receptora dla tromboksanu	Podwyższona		
Proagregacyjne działanie lipoprotein o małej gęstości	Podwyższone		
Uwalnianie inhibitora tkankowego aktywatora plazminogenu		Podwyższone	

Cukrzyca powoduje specyficzne zmiany w obrazie ilościowym aktywatorów, inhibitorów oraz markerów krzepnięcia. Spośród aktywatorów krzepnięcia obserwuje się wzrost stężenia lub aktywności fibrynogenu, czynnika tkankowego, czynnika VII, czynnika XI, czynnika XII, kalikreiny i czynnika von Willebranda. Spośród inhibitorów krzepnięcia dochodzi do wzrostu stężenia trombomoduliny i inhibitora zewnątrzpo pochodnego szlaku krzepnięcia, obniżenia stężenia białka C oraz zachowania prawidłowego stężenia β_2 -makroglobuliny. Stężenie antytrombiny III może być w normie, podwyższone lub obniżone. Spośród markerów krzepnięcia dochodzi do wzrostu stężenia fragmentu protrombiny F1+2, kompleksu trombina-antytrombiny III i kompleksu czynnika XIa- α_1 -antytrombiny. Stężenie fibrynopeptydu A może ulec wzrostowi lub obniżeniu, natomiast okres półtrwania fibrynogenu ulega skróceniu [13].

Endogenna aktywność fibrynolityczna zarówno w typie 1, jak i 2 cukrzycy jest upośledzona. Dochodzi do wzrostu stężenia kompleksu α_2 -antyplazmina-plazmina oraz inhibitora tkankowego aktywatora plazminogenu 1. Stężenie tkankowego aktywatora plazminogenu może ulec podwyższeniu, obniżeniu lub pozostać w normie. Stężenie D-dimeru wzrasta lub obniża się. Stężenie plazminogenu oraz α_2 -antyplazminy pozostaje w normie [14–16].

WYRÓWNANIE METABOLICZNE CUKRZYCY

Podstawą leczenia przeciwwkrzepliwego w cukrzycy jest uzyskanie wyrównania metabolicznego cukrzycowych zaburzeń biochemicznych. Intensywna kontrola glikemii przy użyciu insuliny umożliwia redukcję stanu prozakrzepowego poprzez korzystny wpływ na układ krzepnięcia i fibrynolizy oraz płytki krwi [17].

▶▶ Podstawą leczenia przeciwwkrzepliwego w cukrzycy jest uzyskanie wyrównania metabolicznego cukrzycowych zaburzeń biochemicznych ◀◀

W warunkach fizjologicznych insulina korzystnie wpływa na komórki istotne z punktu widzenia hemostazy:

- powoduje wzrost podatności błony komórkowej erytrocytów poprzez wpływ na przepuszczalność oraz poprzez wpływ na receptor prostaglandyna E_1 /prostacyklina (PGE_1/PGI_1) — dochodzi do poprawy perfuzji przez łożysko kapilarne;
- stymuluje śródbłonkową syntezę NO i prostacyklin, dając w efekcie poprawę wazodylatacji, hamowanie adhezji i agregacji płytek;
- zmniejsza produkcję PAI-1;
- zwiększa wrażliwość płytek na inhibitory agregacji i redukuje działanie stymulatorów agregacji;
- ma działanie przeciwzapalne poprzez receptory na monocytach [18].

Przeciwzakrzepowe działanie doustnych leków hipoglikemizujących wiąże się głównie z regulacją glikemii. Niektóre pochodne sulfonylomocznika wywierają efekt plejotropowy, który polega na korzystnym działaniu antyagregacyjnym oraz profibrynolitycznym, poprawiają również funkcje śródbłonka naczyniowego [19].

Ze względu na niekorzystny wpływ hiperinsulinemii na układ krzepnięcia w warunkach insulinooporności niezwykle istotne jest zmniejszenie tej właśnie insulinooporności oraz unikanie hiperinsulinemii jatrogennej. W tym celu u chorych na cukrzycę typu 1 należy zastosować model insulinoterapii najbardziej zbliżony do naturalnego rytmu wydzielania insuliny — tj. model intensywnej czynnościowej insulinoterapii z zastosowaniem preparatów insuliny ludzkiej lub analogów insuliny. Natomiast w wypadku pacjentów cierpiących na cukrzycę typu 2 w pierwszej kolejności należy dokonać modyfikacji stylu życia — zwiększyć aktywność fizyczną, wprowadzić dietę redukcyjną oraz zredukować masę ciała, co wpływa korzystnie na insulinooporność i układ hemostazy [20, 21].

Wykazano korzystny wpływ metforminy na układ krzepnięcia. Metformina obniża aktywność PAI, stężenie fibrynogenu i CRP nie tylko u osób cierpiących na cukrzycę, ale również w stanach przedcukrzycowych. Powyższe działanie tego popularnego leku można zintensyfikować poprzez poprawę stylu życia [20, 21].

Równie korzystny wpływ na układ krzepnięcia wykazują tiazolidynediony, działając bezpośrednio na układ hemostazy oraz pośrednio poprzez redukcję insulinooporności. Mają również właściwości przeciwzapalne: obniżają stężenie CRP, adhezyn, TNF- α , NF- κ B oraz PAI-1 [22, 23]. Zaobserwowano również, że inhibitory konwertazy angiotensyny zmniejszają stężenie PAI-1 oraz ekspresję PAI-1 w tkankach [24].

KWAS ACETYLOSALICYLOWY

Kwas acetylosalicylowy (ASA, *acetylsalicylic acid*) jest najpowszechniej stosowanym lekiem przeciwplatek — hamuje agregację płytek oraz uwalnianie PAI z trombocytów [5].

Amerykańskie Towarzystwo Diabetologiczne, opierając się na licznych badaniach naukowych, zaleca stosowanie kwasu acetylosalicylowego w dawce 75–162 mg na dobę w prewencji pierwotnej epizodów zakrzepowo-zatorowych w następujących grupach:

1. u chorych na cukrzycę typu 1 lub 2 ze zwiększonym ryzykiem sercowo-naczyniowym, również u osób po 40. rż. lub w wypadku występowania dodatkowych czynników ryzyka (nadciśnienie tętnicze, nikotynizm, dyslipidemia, albuminuria, wywiad rodzinny dotyczący choroby układu krążenia);
2. u chorych na cukrzycę, w wieku 30–40 lat, zwłaszcza przy obecności innych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego.

Nie zaleca się stosowania ASA przed 21. rż. ze względu na ryzyko wystąpienia zespołu Reya [25–30].

W prewencji wtórnej chorób sercowo-naczyniowych Amerykańskie Towarzystwo Diabetologiczne zaleca stosowanie dojelitowo

►► Wykazano korzystny wpływ metforminy na układ krzepnięcia. Metformina obniża aktywność PAI, stężenie fibrynogenu i CRP nie tylko u osób cierpiących na cukrzycę, ale również w stanach przedcukrzycowych ◀◀

►► W leczeniu pacjentów cierpiących na cukrzycę z ChNS PTD zaleca stosowanie ASA w prewencji wtórnej choroby niedokrwiennej serca u chorych na cukrzycę typu 2 oraz u chorych na cukrzycę typu 1 powyżej 40. rż., obciążonych zwiększonym ryzykiem wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych (> 5% ryzyka w ciągu 10 lat) ◀◀

ASA w dawce dobowej 75–162 mg. U pacjentów z ciężką i postępującą chorobą układu naczyniowego należy stosować terapię łączoną dwoma lekami przeciwplatekowymi i ASA [31].

POCHODNE TIENOPIRYDYN I ANTAGONIŚCI RECEPTORA PŁYTKOWEGO GP IIB/IIIA

Opierając się na badaniu *Clopidogrel versus Aspirin in Patients at Risk of Ischemic Events* (CAPRIE) oraz *Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events* (CURE) *American Heart Association* (AHA) zaleca stosowanie skojarzonego leczenia kłopidogrelem i kwasem acetylosalicylowym u pacjentów z zawałem serca bez uniesienia odcinka ST oraz z niestabilną dławicą piersiową. Zarówno w wypadku leczenia zachowawczego, jak i inwazyjnego zawału serca kłopidogrel powinien być stosowany przez okres co najmniej 9 miesięcy [32, 33].

Z drugiej strony wynik badania *Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management and Avoidance* (CHARISMA) nie wykazał większej efektywności terapii skojarzonej kwasem acetylosalicylowym i kłopidogrelem w porównaniu z monoterapią kwasem acetylosalicylowym u pacjentów z wysokim ryzykiem powikłań sercowo-naczyniowych, w tym pacjentów z cukrzycą [34].

Wykazano, że przerwanie terapii przeciwplatekowej kłopidogrelem nasila odczyn zapalny i wywołuje efekt prozakrzepowy [35]. Leczenie przeciwplatekowe z zastosowaniem antagonistów receptora płytkowego GP IIB/IIIA ma istotne znaczenie u pacjentów cierpiących na cukrzycę z ostrym zespołem wieńcowym [36]. W badaniach *Evaluation of c7E3 for the Prevention of Ischemic Complications* (EPIC), *Evaluation of PTCA to Improve Long-Term Outcome by C7E3 GP IIB/IIIA Receptor* (*Abciximab*) *Blockade* (EPILOG) i *Evaluation of IIB/IIIA Platelet Inhibitors for Stenting* (EPISTENT) wykazano spadek rocznej śmiertelności u chorych na

cukrzycę otrzymujących abciximab w stosunku do pacjentów bez cukrzycy nieleczonej tym inhibitorem [37–39]. Z tego powodu eksperci zalecają, aby stosować abciximab lub eptifibatid przed angioplastyką. U osób z ostrymi zespołami wieńcowymi z uniesieniem odcinka ST abciximab wykazuje większą skuteczność [40].

WYTYCZNE POLSKIEGO TOWARZYSTWA DIABETOLOGICZNEGO

W leczeniu pacjentów cierpiących na cukrzycę ze stabilną chorobą niedokrwinną serca (ChNS) Polskie Towarzystwo Diabetologiczne (PTD) zaleca stosowanie ASA w prewencji wtórnej choroby niedokrwiennej serca u chorych na cukrzycę typu 2 oraz u chorych na cukrzycę typu 1 powyżej 40. rż., obciążonych zwiększonym ryzykiem wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych (> 5% ryzyka w ciągu 10 lat). Zalecana dawka ASA wynosi 75–100 mg/dobę. W przypadku istnienia przeciwwskazań do podawania ASA korzystne może być stosowanie kłopidogrelu w dawce 75 mg/dobę. W wypadku chorych po przezskórnej interwencji wieńcowej (PCI, *percutaneous coronary intervention*) zaleca się stosowanie podwójnej terapii antyagregacyjnej: ASA w dawce 75–100 mg/dobę oraz kłopidogrelu w dawce 75 mg/dobę. Czas prowadzenia terapii zależy od postaci ChNS i rodzaju zastosowanego stentu. W stabilnej ChNS w wypadku stentu metalowego (BMS, *bare metal stent*) czas ten wynosi do miesiąca po zabiegu, w wypadku stentu uwalniającego (DES, *drug eluting stent*) — od 6 do 12 miesięcy. Po wystąpieniu ostrego zespołu wieńcowego podwójna terapia antyagregacyjna powinna być stosowana przez 12 miesięcy. Należy mieć na uwadze fakt, że chorzy z cukrzycą zaliczają się najczęściej do grupy pośredniego i dużego ryzyka ChNS [41].

U chorych na cukrzycę nie potwierdzono skuteczności ASA w prewencji pierwotnej ChNS [41].

Leczenie ostrego zespołu wieńcowego (OZW) u chorego na cukrzycę lub inne zaburzenia gospodarki węglowodanowej powinno odbywać się z udziałem specjalisty diabetologa [41].

Leczenie przeciwkrzepliwe i przeciwplatekcyjne jest integralną częścią terapii udaru niedokrwinnego mózgu. Zgodnie z zaleceniami PTD leczenie przeciwkrzepliwe i przeciwplatekcyjne udaru mózgu u chorych na cukrzycę niczym nie różni się od leczenia przeciwkrzepliwego i przeciwplatekowego u chorych bez cukrzycy. Również prewencja wtórna po udarze jest taka sama jak u pacjentów, których problem zaburzeń gospodarki węglowodanowej nie dotyczy. Należy zwrócić uwagę na fakt, że podwyższone stężenie glukozy stwierdza się u 60% chorych hospitalizowanych z powodu ostrego udaru mózgu [41].

WYTYCZNE EUROPEJSKIEGO TOWARZYSTWA KARDIOLOGICZNEGO

Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne (ESC, *European Society of Cardiology*) wydało wskazania odnośnie do profilaktyki chorób sercowo-naczyniowych w cukrzycy. Zaleca: utrzymanie odsetka HbA_{1C} (hemoglobiny glikowanej) poniżej 7,0%; stosowanie statyny w celu zmniejszenia ryzyka sercowo-naczyniowego; unikanie hipoglikemii i nadmiernego wzrostu masy ciała i osiągnięcie wartości ciśnienia tętniczego < 140/80 mm Hg. Wskazane jest rozważenie jako leku pierwszego wyboru metforminy. Według wskazań ESC można rozważyć zmniejszenie odsetka HbA_{1C} < 6,5%, stężenia cholesterolu frakcji LDL (*low-density lipoproteins*) < 2,5 mmol/l i stężenia cholesterolu całkowitego < 4,5 mmol/l u osób bez choroby o podłożu miażdżycowym oraz stężenia cholesterolu frakcji LDL < 1,8 mmol/l u chorych o bardzo dużym ryzyku sercowo-naczyniowym. Nie zaleca się terapii przeciwplatekowej za pomocą ASA u pacjentów cierpiących na cukrzycę, u których nie rozpoznano choroby o podłożu miażdżycowym [42].

W czasie ostrego zespołu wieńcowego oraz przez następnych 12 miesięcy ESC zaleca podwójną terapię przeciwplatekową z zastosowaniem inhibitora P2Y₁₂ (tikagrelor lub prasugrel) i ASA (jeżeli brak zwiększonego ryzyka krwawień lub innych przeciwwskazań). W wypadku niemożliwości zastosowania tikagreloru lub prasugrelu zaleca się kłopidogrel (dawka nasycająca 600 mg, dawka podtrzymująca 75 mg/d.). Po upływie 12 miesięcy w ramach profilaktyki wtórnej należy zastosować ASA. U chorych po udarze niedokrwinnym mózgu lub przemijającym ataku niedokrwinnym (TIA, *transient ischemic attack*) niespowodowanym zaniemocowaniem pochodzenia sercowego profilaktykę wtórną należy prowadzić za pomocą dipirydamolu z ASA lub samego kłopidogrelu, a w wypadku nietolerancji dipirydamolu lub kłopidogrelu — za pomocą samego ASA. U chorych po TIA niespowodowanym zaniemocowaniem pochodzenia sercowego nie zaleca się stosowania leków przeciwkrzepliwych, gdyż nie wykazują większej skuteczności niż ASA. Stosowanie ASA i kłopidogrelu u pacjentów bez ChNS nie jest zalecane ze względu na zwiększone ryzyko poważnego krwawienia [42].

WYTYCZNE POLSKIEGO TOWARZYSTWA KARDIODIABETOLOGICZNEGO

Szeroko problematykę leczenia przeciwkrzepliwego u chorych na cukrzycę omawia Polskie Towarzystwo Kardiodiabetologiczne. W pierwszym rzędzie Towarzystwo stawia intensyfikację leczenia hipoglikemizującego (HbA_{1C} < 7%), hipolipemizującego (nie-HDL cholesterol < 130 mg/dl i triglicerydy < 150 mg/dl), normalizację ciśnienia tętniczego (BP < 130/80 mm Hg), redukcję endoteliopatii i stresu oksydacyjnego (pomiar aktywności oksydacyjnej osocza) i procesów o charakterze zapalnym (stężenie CRP < 3 mg/l). Powyższe cele należy osiągnąć poprzez farmakoterapię z zastosowaniem leków redukujących insulinooporność,

►► Należy zwrócić uwagę na fakt, że podwyższone stężenie glukozy stwierdza się u 60% chorych hospitalizowanych z powodu ostrego udaru mózgu ◀◀

►► Zalecana dawka klopidogrelu hamująca funkcję płytek to 75 mg/dobę, a tiklopidyny — 2 × 250 mg/dobę ◀◀

statyn, kwasu α -liponowego, inhibitorów ACE, antagonistów receptorów AT1, leków przeciwplatek, antyagregacyjnych i przeciwzakrzepowych, pobudzających fibrynolizę, normalizujących funkcje regulacyjne śródbłonna i, wreszcie, insuliny [43].

U chorych na cukrzycę w ramach profilaktyki przeciwzakrzepowej należy stosować leki przeciwplatekowe. Lekiem pierwszorazowym z tej grupy jest ASA. Ze względu na fakt, że działanie małych dawek ASA rozpoczyna się z kilkudniowym opóźnieniem, leczenie powinno się zaczynać od większych dawek — 300 mg/dobę przez 3–5 dni, a następnie zmniejszyć dawkowanie do dawek mniejszych niż — 100–150 mg/dobę. Kwas acetylosalicylowy jest stosowany w prewencji pierwotnej miażdżycy u chorych na cukrzycę typu 2 i typu 1 powyżej 40. roku życia, obciążonych zwiększonym ryzykiem sercowo-naczyniowym (co najmniej jeden dodatkowy czynnik ryzyka: nadciśnienie tętnicze, otyłość, dyslipidemia, obciążający wywiad rodzinny). Dawka zalecana to 75–150 mg/dobę. W profilaktyce wtórnej miażdżycy ASA zalecany jest u wszystkich chorych z rozpoznaną miażdżycą, szczególnie po przebytym zdarzeniach sercowo-naczyniowych. Szerokie wskazania do stosowania ASA obejmują: wszystkich chorych z każdą postacią choroby niedokrwiennej serca; chorych z cukrzycą i dodatkowym, pozahiperlipidemicznym czynnikiem ryzyka wystąpienia chorób sercowo-naczyniowych; otyłość; nadciśnienie tętnicze; zespół metaboliczny; zaburzenia lipidowe; mikroalbuminurię; pacjentów po zdarzeniach sercowo-naczyniowych (m.in. zawał, udar mózgu, choroby naczyń obwodowych); pacjentów po przeszłokrwistej lub chirurgicznej rewaskularyzacji wieńcowej; chorych z obciążonym wywiadem rodzinnym w kierunku chorób sercowo-naczyniowych lub zaburzeń metabolicznych [43].

Innymi lekami stosowanymi zgodnie z wytycznymi Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego u pacjentów cierpiących na cukrzycę w profilaktyce przeciwzakrzepowej

są pochodne tienopirydyny — klopidogrel i tiklopidyna. Zalecana dawka klopidogrelu hamująca funkcję płytek to 75 mg/dobę, a tiklopidyny — 2 × 250 mg/dobę. Chorzy, którzy nie mogą zażywać ASA, powinni przyjmować klopidogrel. U pacjentów bezobjawowych nie powinno się łączyć klopidogrelu z ASA. W ostrych zespołach wieńcowych zaleca się łączyć ASA w dawce 75–100 mg/dobę z klopidogrelem w dawce 75 mg/dobę. U pacjentów cierpiących na cukrzycę klopidogrel nie wykazuje działania zmniejszającego ryzyko złożonego pierwotnego efektu pod postacią zawału serca, udaru lub zgonu sercowo-naczyniowego. Włączenie do terapii klopidogrelu lub tiklopidyny u pacjentów z cukrzycą po przeszłokrwistej angioplastyce wieńcowej (PTCA, *percutaneous transmural coronary artery angioplasty*) nie przynosi istotnych korzyści (spadek ryzyka zgonu, zawału serca, powtórnej rewaskularyzacji w ciągu 30 dni). Podawanie klopidogrelu łącznie z ASA przez rok po PTCA zmniejsza natomiast ryzyko zgonu, zawału serca i udaru. U chorych opornych na działanie ASA i tienopirydyn zalecane jest stosowanie leków hamujących wytwarzanie trombiny oraz jej aktywność [43].

Inhibitory receptorów płytkowych dla glikoprotein IIb/IIIa, takie jak abcyksymab, tizofiban lub eptifibatyd, są szczególnie przydatne u pacjentów cierpiących na cukrzycę w terapii ostrych zespołów wieńcowych. Zaleca się je dla chorych na cukrzycę po przebytym PTCA [43].

Leki hamujące wytwarzanie i aktywność trombiny wdrażane są do terapii zaostrej choroby niedokrwiennej serca. U pacjentów cierpiących na cukrzycę na szczególną uwagę zasługuje dabigatran. Jest to bezpieczny i skuteczny lek blokujący działanie trombiny niewymagający monitorowania układu krzepnięcia. U diabetyków wskazaniami do jego zastosowania są: znaczny stopień odwodnienia, niekietonowy zespół hipermolalny i konieczność unieruchomienia chorego [43].

Antagoniści witaminy K (acenokumarol i warfaryna) stosowane przede wszystkim u pacjentów z migotaniem przedsionków lub po wszczęciu mechanicznej zastawki serca podnoszą ryzyka krwawień oraz wchodzi w interakcje z pochodnymi sulfonilomocznika i akarbozą. W związku z tym u pacjentów cierpiących na cukrzycę muszą być stosowane ze wzmożoną ostrożnością [43].

Specyficznym stanem występującym ze zwiększoną częstością w cukrzycy typu 2 jest zakrzepica żyły środkowej siatkówki. Patologia ta wymaga zastosowania heparyny drobnocząsteczkowej. Heparyna drobnocząsteczkowa powinna być też stosowana w cukrzycy typu 2 w takich stanach jak: odwodnienie, śpiączka hipermolarna, zespół stopy cukrzycowej u chorych unieruchomionych [43].

Terapię łączoną za pomocą ASA, kłopidogrelu i antagonisty witaminy K należy stosować tylko czasowo i dążyć do jej zakończenia zaraz po ustąpieniu bezwzględnych wskazań do jej włączenia [43].

PIŚMIENNICTWO

1. Osende J.I., Badimon J.J., Fuster V. i wsp. Blood thrombogenicity in type 2 diabetes mellitus patients is associated with glycemic control. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2001; 38: 1307–1312.
2. Carr M.E. Diabetes mellitus. A hypercoagulable state. *J. Diab. Complications* 2001; 15: 44–54.
3. Schmidt A.M., Yan S.D., Wautier J.L., Stern D. Activation of receptor for advanced glycation end products: a mechanism for chronic vascular dysfunction in diabetic vasculopathy and atherosclerosis. *Circ. Res.* 1999; 84: 489–497.
4. Gesele P., Guglielmini G., De Angelis M. i wsp. Acute, short-term hyperglycemia enhances shear stress-induced platelet activation in patients with type 2 diabetes mellitus. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2003; 41: 1013–1020.
5. Colvell J.A., Nesto R.W. The platelet in diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26: 2181–2188.
6. Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. *Nature* 2001; 414: 813–820.
7. Baynes J.W., Thorpe S.R. Role of oxidative stress in diabetic complications: a new perspective on an old paradigm. *Diabetes* 1999; 48: 1–9.
8. Libby P., Ridker P.M., Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation* 2002; 105: 1135–1143.
9. Festa A., D'Agostina R. Jr., Tracy R.P., Haffner S.M. The Insulin Resistance Atherosclerosis Study. Elevated levels of acute-phase proteins and plasminogen activator inhibitor-1 predict the development of type 2 diabetes. The Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Diabetes* 2002; 51: 1131–1137.
10. Bastelica D., Mavri A., Verdierl M. i wsp. Relationships between fibrinolytic and inflammatory parameters in human adipose tissue: strong contribution of TNFalpha receptors to PAI-1 levels. *Thromb. Haemost.* 2002; 88: 481–487.
11. Jensen T. Pathogenesis of diabetic vascular disease: evidence for the role of reduced heparin sulfate proteoglycan. *Diabetes* 1997; 46 (supl. 2): S98.
12. Hansen P.M., Chowdhury T., Deckert T. i wsp. Genetic variation of the heparin sulfate proteoglycan gene (perlecan gene). Association with urinary albumin excretion in IDDM patients. *Diabetes* 1997; 46: 1658–1659.
13. Kozek E. Zaburzenia krzepnięcia i fibrynolizy w cukrzycy. W: Sieradzki J. (red.). *Cukrzyca*. Via Medica, Gdańsk 2007: 1021–1042.
14. Du X.L., Edelstein D., Rossetti L. i wsp. Hyperglycemia-induced mitochondria superoxide overproduction activates the hexosamine pathway and induces plasminogen activator inhibitor-1 expression by increasing Sp 1 glycosylation. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2000; 97: 12222–12226.
15. Kwaan H.C. Changes in blood coagulation, platelet function and plasminogen-plasmin system in diabetes. *Diabetes* 1992; 41 (supl. 2): 32–35.
16. Vulin A.I., Stanley F.M. A forkhead/winged helix-related transcription factor mediates insulin-induced plasminogen activator inhibitor-1 gene transcription. *J. Biol. Chem.* 2002; 277: 20169–20176.
17. Westerbacka J., Yki-Jarvinen H., Turpeinen A. i wsp. Inhibition of platelet-collagen interaction: an in vivo action of insulin abolished by insulin resistance in obesity. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2002; 22: 167–172.
18. Alijada A., Ghanim H., Mohanty P., Kapur N., Dandona P. Insulin inhibits the pro-inflammatory transcription factor early growth response gene-1 (Egr)-1 expression in mononuclear cells (MNC) and reduces plasma tissue factor (TF) and plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) concentrations. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2002; 87: 1419–1422.
19. Panahloo A., Mohamed-Ali V., Andreas C., Denver A.E., Yudkin J.S. Effect of insulin versus sulfonylurea therapy on cardiovascular risk factors and fibrinolysis in type 2 diabetes. *Metabolism* 1998; 48: 637–643.
20. Ziccardi P., Nappo F., Guigliano G. i wsp. Reduction of inflammatory cytokine concentrations and improvement of endothelial functions in obese women after weight loss over one year. *Circulation* 2002; 105: 9075–9076.
21. The Diabetes Prevention Program Research Group: Intensive lifestyle intervention or metformin on inflammation and coagulation in participants with

►► Specyficznym stanem występującym ze zwiększoną częstością w cukrzycy typu 2 jest zakrzepica żyły środkowej siatkówki. Patologia ta wymaga zastosowania heparyny drobnocząsteczkowej ◀◀

- impaired glucose tolerance. *Diabetes* 2005; 54: 1566–1572.
22. Ghanim H., Garg R., Aljada A. i wsp. Suppression of nuclear factor- κ B and stimulation of inhibitor of inhibitor κ B by troglitazone: evidence for an anti-inflammatory effect and a potential antiatherosclerotic effect in obese. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2001; 86: 1306–1312.
 23. Sidhu J.S., Cowan D., Kaski J.C. Effects of rosiglitazone, a peroxisome proliferator activated receptor-gamma agonist, on markers of endothelial cell activation, C-reactive protein and fibrinogen levels in non-diabetic coronary artery disease patients. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2003; 42: 1757–1763.
 24. Vaughan D.E., Rouleau J.L., Ridker P.M. i wsp. Effects of ramipril on plasma fibrinolytic balance in patients with acute anterior myocardial infarction. *Circulation* 1997; 96: 442–447.
 25. Colwell J.A. Antiplatelet agents for the prevention of cardiovascular disease in diabetes mellitus. *Am. J. Cardiovasc. Drugs* 2004; 4: 87–106.
 26. Sacco M., Pellegrini F., Roncaglioni M.C. i wsp. PPP Collaborative Group. Primary prevention of cardiovascular events with low dose aspirin and vitamin E in type 2 diabetic patients: results of the Primary Prevention Project (PPP) trial. *Diabetes Care* 2003; 26: 3264–3272.
 27. Colwell J.A. Aspirin for primary prevention of cardiovascular events in diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26: 3349–3350.
 28. Antiplatelet Trials' Collaboration. 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 *BMJ* 1994; 308: 81–106.
 29. 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.
 30. Zanchetti A., Hansson L., Dahlof B. i wsp. Effects of individual risk factors on the incidence of cardiovascular events in the treated hypertensive patients of the hypertension Optimal Treatment Study. HOT Study Group. *J. Hypertens.* 2001; 19: 1149–1159.
 31. American Diabetes Association. Clinical Practice Recommendations 2006. Standards of Medical Care in Diabetes. *Diabetes Care* 2006; 29 (supl. 1): S17–S26.
 32. CAPRIE Steering Committee: a randomized, blinded trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996; 348: 1329–1339.
 33. The Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial Investigators: Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N. Eng. J. Med.* 2001; 345: 494–502.
 34. Batt D.I., Topol E.J. Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management, and Avoidance Executive Committee: Clopidogrel added to aspirin versus aspirin alone in secondary prevention and high risk primary prevention: rationale and design of the Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management, and Avoidance (CHARISMA) trial. *Am. Heart. J.* 2004; 148: 263–268.
 35. Angiolillo D.J., Fernandez-Ortiz A., Bernardo E. i wsp. Clopidogrel withdrawal is associated with proinflammatory and prothrombotic effects in patients with diabetes and coronary artery disease. *Diabetes* 2006; 55: 780–794.
 36. Roffi M., Chew D.P., Mukherjee D. i wsp. Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors reduce mortality in diabetic patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Circulation* 2001; 104: 2767–2771.
 37. Steinhilb S.R., Kottke-Marchant K., Moliterno D.J. i wsp. Attainment and maintenance of platelet inhibition through standard dosing of abciximab in diabetic and nondiabetic patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Circulation* 1999; 100: 1977–1982.
 38. Bhatt D.L., Marso S.P., Lincoff A.M. i wsp. Abciximab reduces mortality in diabetic following percutaneous coronary intervention. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2000; 35: 922–928.
 39. Marso S.P., Lincoff A.M., Ellis S.G. i wsp.; for the EPISTENT Investigators. Optimizing the percutaneous interventional outcomes for patients with diabetes mellitus. *Circulation* 1999; 100: 2477–2484.
 40. Guidelines for Percutaneous Coronary Interventions. The Task Force for Percutaneous Coronary Interventions of the European Society of Cardiology. *Eur. Heart J.* 2005; 26: 804–847.
 41. Polskie Towarzystwo Diabetologiczne, Zespół ds. opracowania Zaleceń Klinicznych Dotyczących Postępowania u Chorych na Cukrzycę 2012. Zalecenia Kliniczne Dotyczące Postępowania u Chorych na Cukrzycę 2012. *Diabetologia Kliniczna* 2012; 1(supl. A).
 42. Leśniak W., Gajewski P. Prewencja chorób sercowo-naczyniowych w praktyce klinicznej. Podsumowanie wytycznych europejskich 2012. *Medycyna Praktyczna- Kardiologia* 2012; 3: 6–23.
 43. Grupa Robocza Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego. Rekomendacje Prewencji, Diagnostyki i Leczenia Chorób Układu Sercowo-Naczyniowego u Osób z Cukrzycą. *Przegląd Kardiologiczny* 2008; 3/2: 85–193.