

Kwas acetylosalicylowy nie zapewnia skutecznej prewencji pierwotnej chorób naczyniowych u osób z bezobjawową chorobą tętnic obwodowych i cukrzycą – badanie POPADAD

Commentary to the article:

Belch J, MacCuish A, Campbell I, et al. The prevention of progression of arterial disease and diabetes (POPADAD) trial: factorial randomised placebo controlled trial of aspirin and antioxidants in patients with diabetes and asymptomatic peripheral arterial disease. *BMJ* 2008; 337: a1840.

Julita Zalewska

Międzyleski Szpital Specjalistyczny, Warszawa

Kardiol Pol 2009; 67: 213-214

Choroby sercowo-naczyniowe stanowią jedną z głównych przyczyn umieralności wśród chorych na cukrzycę typu 1 i 2. Z analiz wynika, iż blisko połowa osób, u których cukrzyca współistnieje z chorobami układu sercowo-naczyniowego, umiera w ciągu 40 lat od postawienia rozpoznania. Ten wzrost umieralności jest związany z 2-, a nawet 5-krotnie częstszym niż w populacji ogólnej występowaniem choroby wieńcowej oraz incydentów naczyniowo-mózgowych.

Miażdżycza tętnic obwodowych, niezależnie czy jest objawowa, stanowi kolejny czynnik zwiększający ryzyko wystąpienia zawału serca czy udaru mózgu, a także zwiększa 6-krotnie ryzyko zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych w porównaniu z populacją ogólną.

Korzystny wpływ leków przeciwplatek w prewencji wtórnej incydentów sercowo-naczyniowych u osób z cukrzycą i chorobą wieńcową oraz z chorobą naczyń obwodowych nie budzi wątpliwości, co skłania, by ekstrapolować te dane na skuteczność kwasu acetylosalicylowego (ASA) w prewencji pierwotnej zarówno u osób z cukrzycą, jak i z chorobą naczyń obwodowych. Dane te znalazły odzwierciedlenie w wytycznych licznych międzynarodowych towarzystw naukowych (AHA, ADA, ACC itp.), mimo iż wyniki metaanaliz nie wykazały korzyści ze stosowania leków przeciwplatek w prewencji pierwotnej u chorych na cukrzycę.

Związek między agregacją płytek i zwiększonym stresem oksydacyjnym u chorych na cukrzycę jest przedmiotem nieustannych badań. Zauważono, iż wolne rodniki

sprzyjają agregacji płytek krwi, natomiast antyoksydanty działają antagonistycznie. U osób z cukrzycą zawartość w surowicy naturalnych antyoksydantów, takich jak witaminy E i C, jest zmniejszona.

W badaniu POPADAD (*Prevention Of Progression of Arterial Disease And Diabetes*) oceniono skuteczność terapii ASA i/lub antyoksydantami w porównaniu z placebo w prewencji pierwotnej chorób układu sercowo-naczyniowego u osób z cukrzycą i chorobą naczyń obwodowych. Było to badanie wieloośrodkowe, z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowane placebo. Badano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania ASA razem z antyoksydantem w porównaniu z monoterapią ASA lub antyoksydantem, lub placebo. Do 4 grup randomizowano 1276 chorych (lata 1997–2001): ASA plus antyoksydant – 320 osób, ASA plus placebo – 318 osób, antyoksydant plus placebo – 320 osób, oraz podwójne placebo – 318 osób. Kwas acetylosalicylowy stosowano w dawce 100 mg/dobę, kapsułka z antyoksydantami zawierała 200 mg alfa-tokoferolu, 100 mg kwasu askorbinowego, 25 mg pirydoksyny, 10 mg cynku, 10 mg nikotynamidu, 9,4 mg lecytyny oraz 0,8 mg selenu.

Kryteria włączenia do badania obejmowały: wiek powyżej 40 lat, cukrzycę typu 1 lub 2 i bezobjawową chorobę naczyń obwodowych zdefiniowaną jako obniżony wskaźnik kostka-ramię (<1,00). Z badania wykluczono osoby z chorobą wieńcową, z chorobą wrzodową, z nasiloną dyspepsją, z wywiadem powikłań krwotocznych, z nietolerancją ASA, z podejrzeniem choroby nowotworowej,

Adres do korespondencji:

lek. med. Julita Zalewska, Międzyleski Szpital Specjalistyczny, ul. Bursztynowa 2, 04-749 Warszawa, tel.: +48 22 473 53 18, e-mail: julkap@gmail.com

z chorobami psychicznymi oraz z wrodzonymi wadami serca. Chorzy jednocześnie otrzymywali odpowiednie leczenie, m.in. statyny i beta-blokery. Badania kontrolne wykonywano co 6 miesięcy.

Za dwa główne złożone punkty końcowe uznano zgon z powodu choroby wieńcowej lub udaru mózgu, zawał serca lub udar mózgu niezakończony zgonem lub amputacją kończyny powyżej stawu skokowego z powodu krytycznego niedokrwienia i zgon z powodu choroby wieńcowej lub udaru mózgu. Drugorzędowe punkty końcowe to: zgon z jakiegokolwiek powodu, zawał serca niezakończony zgonem, inne incydenty naczyniowe, tj. udar mózgu, incydent przemijającego niedokrwienia mózgu (TIA), angioplastyka wieńcowa lub tętnic obwodowych, wszczepienie by-passów do tętnic wieńcowych lub obwodowych, rozwój choroby wieńcowej, chromanie przestankowe lub krytyczne niedokrwienie kończyn dolnych.

Spośród 1276 chorych włączonych do badania, 1074 ukończyło badanie w 2006 r. Jedna osoba zrezygnowała z uczestnictwa, 195 chorych zmarło w trakcie trwania badania. Średni czas obserwacji wynosił 6,7 roku.

Złożony punkt końcowy wystąpił u 233 badanych (2,9/100 chorych/rok), 79 chorych zmarło z powodu choroby wieńcowej lub udaru mózgu (1,0/100 chorych/rok).

Porównanie grup osób przyjmujących ASA (n=638) z pozostałymi dwoma grupami osób nieprzyjmujących tego leku (n=638) nie wykazało istotności statystycznej w osiągnięciu pierwotnych [złożony punkt końcowy – 116 (18,2%) vs 117 (18,3%); 95% CI 0,98 (0,76–1,26); p=0,86] i drugorzędowych punktów końcowych [np. zgon z jakiegokolwiek przyczyny – 94 (14,7%) vs 101 (15,8%); 95% CI 0,93 (0,71–1,24); p=0,63]. Również częstość występowania specyficznych działań niepożądanych nie różniła się istotnie w porównywanych grupach.

Autorzy badania porównywali również kohorty przyjmujące antyoksydanty vs nieprzyjmujące wymienionych leków. Podobnie jak w poprzedniej analizie, wyniki dotyczące osiągnięcia pierwotnych punktów końcowych nie

wykazały istotności statystycznej [117 (18,3) vs 116 (18,2); 95% CI 1,03 (0,79–1,33); p=0,85]. W populacji otrzymującej antyoksydanty zaobserwowano większą częstość zgonów z jakiegokolwiek przyczyny (p=0,006) w porównaniu z grupą *no-antyoksydant*. Ta różnica może częściowo wynikać z relatywnie niskiej umieralności w grupie *no-antyoksydant* populacji szkockiej. Nie zarejestrowano innej istotnej statystycznie różnicy w odniesieniu do omawianych grup w częstości występowania drugorzędowych punktów końcowych. Zauważono większą częstość występowania dyspepsji w grupie otrzymującej antyoksydanty (p=0,015). Odnotowano więcej zgonów w grupie leczonej antyoksydantami, z wyjątkiem zgonów z powodu chorób naczyń wieńcowych innych niż zawał serca.

Interakcja między ASA i antyoksydantami nie była istotna statystycznie ani w przypadku pierwotnego złożonego punktu końcowego (p=0,88), ani w przypadku zgonu z powodu choroby wieńcowej lub udaru mózgu (p=0,95). Również analiza w podgrupach ASA vs *no-ASA* ze względu na wiek, płeć oraz wartość indeksu kostka-ramię nie wykazała istotności statystycznej.

Analizując przyczyny nieskuteczności ASA, autorzy zadają pytanie o dobór badanej grupy chorych – czy byli to chorzy wystarczająco dużego ryzyka. Punkt odcięcia dla wskaźnika kostka-ramię >1,0 jest wyższy niż zazwyczaj używany w populacji ogólnej do rozpoznania choroby tętnic obwodowych – 0,9. Należy jednak zauważyć, że roczna śmiertelność sercowo-naczyniowa (1%) była w tej grupie równie wysoka jak u osób z objawową chorobą wieńcową i znacznie przekraczała wartości zdefiniowane jako charakterystyczne dla grupy wysokiego ryzyka w prewencji pierwotnej w programie SCORE.

Podsumowując, w badaniu POPADAD nie znaleziono dowodów potwierdzających korzyści ze stosowania ASA i antyoksydantów w prewencji pierwotnej incydentów sercowo-naczyniowych oraz zmniejszenia umieralności u chorych na cukrzycę.