

Mała dawka kwasu acetylosalicylowego nie jest skuteczna w prewencji pierwotnej incydentów miażdżycowych u chorych na cukrzycę typu 2 – badanie JPAD

Commentary to the article:

Ogawa H, Nakayama M, Morimoto T, et al. Low-dose aspirin for primary prevention of atherosclerotic events in patients with type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *JAMA* 2008; 300: 2134-41.

Julita Zalewska

Międzyleski Szpital Specjalistyczny, Warszawa

Kardiol Pol 2009; 67: 215-216

Wytyczne *American Diabetes Association* rekomendują stosowanie kwasu acetylosalicylowego (ASA) w prewencji pierwotnej u chorych na cukrzycę ze zwiększonym ryzykiem sercowo-naczyniowym, uwzględniając chorych powyżej 40. roku życia oraz chorych z dodatkowymi czynnikami ryzyka, tj. dodatnim wywiadem rodzinnym, nadciśnieniem tętniczym, palących papierosy, z dyslipidemią czy albuminurią. Wytyczne te nie znajdują jednak potwierdzenia w dotychczas przeprowadzonych badaniach klinicznych.

Badanie JPAD (*Japanese Primary Prevention of Atherosclerosis With Aspirin for Diabetes*) przeprowadzono w celu oceny skuteczności małej dawki ASA w prewencji pierwotnej incydentów sercowo-naczyniowych u chorych na cukrzycę. Było to prospektywne badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby. Chorych włączano do badania od 2002 do 2005 r., a oceniano do kwietnia 2008 r.

Do badania włączano chorych na cukrzycę typu 2 w wieku 35–85 lat. Kryteria wyłączenia to: nieprawidłowości w badaniu elektrokardiograficznym – obniżenie lub uniesienie odcinka ST lub załamek Q, choroba wieńcowa potwierdzona badaniem koronarograficznym, udar niedokrwienny lub krwotoczny mózgu, przemijający incydent niedokrwienia mózgu (TIA), migotanie przedsionków, ciąża, wywiad choroby wrzodowej żołądka lub dwunastnicy, ciężkie uszkodzenie wątroby, ciężka niewydolność nerek, nadwrażliwość na ASA.

Chorych randomizowano do dwóch kohort – przyjmujących ASA (81 lub 100 mg/dobę) i do grupy kontrolnej.

Za pierwotne punkty końcowe uznano wystąpienie incydentów sercowo-naczyniowych (miażdżycowych) definiowanych jako: nagły zgon, zgon z powodu choroby naczyń wieńcowych, naczyniowo-mózgowych lub aorty, zawał serca niezakończony zgonem, niestabilna choroba wieńcowa, objawowa choroba wieńcowa *de novo*, niedokrwienny lub krwotoczny udar mózgu niezakończony zgonem, TIA, choroby aorty i naczyń obwodowych (miażdżycza zarostowa tętnic kończyn dolnych, tętniak rozwarstwiający aorty, zator tętnicy krezkowej) niezakończone zgonem.

Drugorzędowe punkty końcowe to każdy z pierwotnych punktów końcowych i zgon z jakiegokolwiek przyczyny. Analizowane działania niepożądane to dolegliwości z przewodu pokarmowego oraz incydenty krwotoczne inne niż udar krwotoczny.

Analizę przeprowadzono również w podgrupach ze względu na płeć, wiek (poniżej 65. roku życia i powyżej 65. roku życia), obecność nadciśnienia tętniczego, hiperlipidemii oraz palenie papierosów.

Badaniem objęto 2567 chorych na cukrzycę typu 2, z czego zrandomizowano 2539 chorych, w tym 1262 chorych przydzielono do grupy ASA, a 1277 do grupy kontrolnej. Średni czas obserwacji wynosił 4,27 roku (95% CI 4,35–4,39). Mediana wieku badanej populacji wyniosła 65 lat, 55% stanowili mężczyźni, średni czas trwania cukrzycy to 7,3 roku w grupie ASA oraz 6,7 roku w grupie kontrolnej. Cukrzyca była dobrze kontrolowana w obu grupach, stężenie HbA_{1c} wynosiło średnio 7,1% w grupie ASA i 7,0% w grupie kontrolnej, podobnie jak ciśnienie tętni-

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

cze (136/77 vs 134/76 mmHg). Częstość występowania nadciśnienia tętniczego i dyslipidemii to odpowiednio 58 i 53%. Przed końcem próby klinicznej 123 (10%) chorych przerwało przyjmowanie ASA.

W grupie kontrolnej ASA przyjmowało 6 (0,5%) chorych, a 3 (0,2%) chorych inne leki przeciwplatekcyjne.

Odnotowano 154 incydenty sercowo-naczyniowe. Częstość występowania pierwotnego punktu końcowego w obydwu badanych grupach była podobna – 68 (5,4%) incydentów w grupie ASA vs 86 (6,7%) incydentów w grupie kontrolnej (HR 0,80, 95% CI 0,58–1,10, $p=0,16$). Złożony punkt końcowy (incydent wieńcowy, naczyniowo-mózgowy zakończony zgonem) wystąpił u jednego chorego (udar mózgu) w grupie leczonej ASA i u 10 chorych (u 5 osób zawał serca zakończony zgonem i u 5 osób udar mózgu zakończony zgonem) w grupie kontrolnej (HR 0,10, 95% CI 0,01–0,79, $p=0,0037$). U 2 chorych w grupie ASA zgon nastąpił z powodu rozwarstwienia aorty vs jeden zgon w grupie kontrolnej. Udar krwotoczny wystąpił u podobnej liczby chorych (6 vs 7).

Analizując podgrupy chorych ze względu na wiek, zauważono, iż w grupie chorych powyżej 65. roku życia czę-

stość występowania incydentów o podłożu miażdżycowym była znacząco mniejsza w kohorcie leczonej ASA – 45 (6,3%) incydentów – w porównaniu z grupą kontrolną – 59 (9,2%) incydentów (HR 0,68; 95% CI 0,46–0,99, $p=0,047$), natomiast wśród młodszej populacji nie wykazano istotności statystycznej (HR 1,0, 95% CI 0,57–1,70, $p=0,98$).

Działania niepożądane, takie jak krwawienie z przewodu pokarmowego, wystąpiły u 12 chorych w grupie otrzymującej ASA oraz u 4 w grupie kontrolnej.

Interpretacja omawianego badania nie jest jednoznaczna, gdyż w badanej populacji punkty końcowe występowały rzadziej (17/1000 chorych), niż założono to, przygotowując badanie.

Podsumowując, w badaniu JPAD nie udowodniono skuteczności małej dawki ASA w prewencji pierwotnej incydentów sercowo-naczyniowych u chorych na cukrzycę typu 2. Leczenie ASA było jednak dobrze tolerowane, nie zwiększało istotnie częstości występowania udaru krwotocznego mózgu i tylko nieznacznie zwiększało częstość powikłań krwotocznych z przewodu pokarmowego. Zasadność stosowania ASA w prewencji pierwotnej u chorych na cukrzycę wymaga potwierdzenia.

Kwas acetylosalicylowy w prewencji pierwotnej incydentów sercowo-naczyniowych u chorych na cukrzycę – komentarz do badań POPADAD i JPAD

prof. dr hab. n. med. Anetta Undas

Instytut Kardiologii, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, Kraków



Stosowanie kwasu acetylosalicylowego (ASA) zmniejsza o 25% ryzyko wystąpienia zawału serca, udaru mózgu lub innych zakrzepowo-zatorowych powikłań miażdżycy w prewencji wtórnej incydentów sercowo-naczyniowych. Efekty stosowania ASA w prewencji pierwotnej są znacznie skromniejsze, z istotną redukcją ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych i wieńcowych, a także trendem do zmniejszenia śmiertelności ogólnej i sercowo-naczyniowej oraz ryzyka wystąpienia udarów mózgu (metaanaliza Bartolucciego z 2006 r.). Ponieważ cukrzyca wiąże się z 2–4 razy większym ryzykiem wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych, wytyczne zalecają profilaktyczne stosowanie małych dawek ASA w tej chorobie. Niejednoznaczne wyniki analiz podgrup chorych na cukrzycę w badaniach nad prewencją pierwotną najczęściej przypisywano ich niewystarczającej sile. Wbrew oczekiwaniom, największe jak dotąd prospektywne badanie z randomizacją nad prewencją pierwotną w cukrzycy typu 2, przeprowadzone w Japonii, wykazało, że ASA w dobowej dawce 81 lub 100 mg nie przynosi redukcji ryzyka wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych, nie zwiększając ryzyka śmiertelnych krwawień z przewodu pokarmowego lub krwotoków mózgowych w ciągu 4,4 roku obserwacji. Obserwowano jednak znamienne zmniejszenie ryzyka wystąpienia takich incydentów o 32% u chorych na cukrzycę typu 2 w wieku ≥ 65 lat. Ponadto łączony punkt końcowy, wystąpienie zawału serca lub udaru mózgu zakończonych zgonem, wystąpił u jednej osoby przyjmującej ASA i aż u 10 osób z grupy niestosującej tego leku (HR 0,1; 95% CI 0,01–0,79; $p=0,004$), co potwierdziło obserwacje poczynione już w badaniu *Primary Prevention Project* z 2003 r.

Ograniczenia badania JPAD obejmują: zastosowanie metody próby otwartej bez użycia placebo, możliwość stosowania ASA przez chorych z grupy „bez ASA”, mniejszą niż oczekiwano liczbę incydentów sercowo-naczyniowych w czasie obserwacji, stosunkowo dobre wyrównanie metaboliczne i kontrolę cukrzycy na początku badania [np. stężenie cholesterolu całkowitego wynosiło średnio w obu grupach 5,2 mmol/l (200 mg/dl), hemoglobiny glikowanej

średnio 7%], nietypową dla większości chorych na cukrzycę typu 2 prawidłową średnią wartość wskaźnika masy ciała (BMI) wynoszącą 24 kg/m², niewielki odsetek osób leczonych insuliną (ok. 13%). Można pokusić się o wniosek, że być może największe korzyści z prewencji pierwotnej z zastosowaniem ASA można zaobserwować u cukrzyków bez nadwagi, w wieku podeszłym, o raczej dobrym wyrównaniu cukrzycy i bez innych czynników ryzyka wieńcowego, leczonych preparatami doustnymi. Niestety, odsetek osób przypominających populację badania JPAD wśród chorych na cukrzycę typu 2 w Europie jest niewielki.

W szkockim badaniu POPADAD, bardzo poprawnym pod względem metodycznym, nie znaleziono dowodów na skuteczność ASA (jak i zresztą antyoksydantów) w prewencji incydentów sercowo-naczyniowych, w tym zgonów, oraz śmiertelności ogólnej w ciągu średnio prawie 7-letniej obserwacji u chorych na cukrzycę typu 1 lub 2 z bezobjawową miażdżycą zarostową tętnic kończyn dolnych zdefiniowaną jako wartość wskaźnika kostka-ramię $\leq 0,99$ (objawowa choroba sercowo-naczyniowa była kryterium wykluczającym). Brak efektu ASA stwierdzono także przy wskaźniku $< 0,9$ i u osób ≥ 60 lat. Uczestnicy badania POPADAD już wyjściowo cechowali się niezadowolającym wyrównaniem cukrzycy, nadciśnienia i dyslipidemii. Analiza dolnych granic przedziałów ufności dla ryzyka głównych punktów końcowych wskazuje, że w kolejnych, dłuższych i większych badaniach możliwe jest stwierdzenie nie większej niż 24-procentowej redukcji ryzyka zgonu sercowo-naczyniowego, udaru lub zawału serca niezakończonych zgonem lub amputacji kończyny z powodu krytycznego niedokrwienia oraz nie większej niż 21-procentowej redukcji zgonu z przyczyn wieńcowych lub udaru mózgu. Interpretację wyników badania POPADAD zakłóca brak informacji o stosowanym leczeniu (poza insuliną), w tym np. statynami, oraz analizy chorych na cukrzycę typu 1, której patofizjologia w zakresie wpływu na układ krążenia wydaje się jednak odmienna od typowej dla cukrzycy typu 2. Zbyt mała liczebność grupy leczonej ASA uniemożliwiła też szczegółową analizę w podgrupach, co pomogłoby zidentyfikować ewentualne podgrupy chorych mogących odnieść korzyść z przyjmowania ASA.

Jakie mogłyby być mechanizmy nieskuteczności klinicznej ASA u chorych na cukrzycę? Podstawowe działa-

nie terapeutyczne ASA to działanie przeciwzakrzepowe. Kwas acetylosalicylowy nieodwracalnie blokuje aktywność cyklooksygenazy 1 (COX-1), powodując zahamowanie syntezy cyklicznych nadtlenków prostaglandyn PGG₂ i PGH₂ z kwasu arachidonowego, a w konsekwencji tromboksanu A₂ (TXA₂), jednego ze słabszych agonistów płytkowych, upośledzając agregację płytek. Ponadto istnieją dane świadczące o tym, że ASA w małych dawkach powoduje upośledzenie o ok. 30% tempa powstawania trombiny na powierzchni płytek oraz korzystnie zmienia strukturę fibryny poprzez acetylację fibrynogenu/fibryny, co zwiększa szybkość lizy skrzepu. Siłę wszystkich tych działań osłabia jednak lub wręcz niweluje cukrzyca. Prawdopodobnie głównie poprzez glikację białek błonowych i osocza, w tym fibrynogenu, oraz nasilenie stresu oksydacyjnego cukrzyca wiąże się z występowaniem nadmiernej reaktywności płytek pomimo stosowania ASA (tzw. oporności na ASA), jak również znosi wywierane przez ASA działanie upośledzające generację trombiny oraz modyfikujące strukturę i funkcję skrzepu fibrynowego.

Należy podkreślić, że pozycja ASA we wtórnej prewencji incydentów sercowo-naczyniowych zarówno u osób z cukrzycą, jak i bez niej nie jest zagrożona. Według ostatniej metaanalizy Bergera z 2008 r., stosowanie ASA u 1000 chorych w ramach prewencji wtórnej przez średnio 33 miesiące może zapobiec 33 incydentom sercowo-naczyniowym, 14 zgonom, powodując 9 poważnych krwawień.

Podsumowując, badania JPAD i POPADAD pokazują, że u chorych na cukrzycę bez objawów chorób sercowo-naczyniowych trudno spodziewać się wyraźnych korzyści ze stosowania ASA w prewencji pierwotnej incydentów sercowo-naczyniowych. Jednak zmniejszone ryzyko zgonu w badaniu JPAD, najważniejszego klinicznego punktu końcowego z perspektywy chorego, wyraźnie sugeruje, że chorzy na cukrzycę nie są pozbawieni pewnych korzyści ze stosowania ASA mimo braku objawów miażdżycy naczyń. Potrzebne są jednak duże, wiarygodne metodologicznie badania, aby pewnie wskazać chorych na cukrzycę, którzy mogą odnieść korzyści z zastosowania ASA w prewencji pierwotnej.