

## 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  $\geq 65$  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/m<sup>2</sup>, 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  $\geq 60$  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 cyklooksigenazy 1 (COX-1), powodując zahamowanie syntezy cyklicznych nadtlenków prostaglandyn PGG<sub>2</sub> i PGH<sub>2</sub> z kwasu arachidonowego, a w konsekwencji tromboksanu A<sub>2</sub> (TXA<sub>2</sub>), 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.