

Pierwotna prewencja incydentów sercowo-naczyniowych za pomocą kwasu acetylosalicylowego u chorych na cukrzycę

John R. White, Jr., PA, PharmD

Chociaż kwas acetylosalicylowy (ASA) jest jednym z naszych najstarszych środków farmakologicznych i wiele o nim wiadomo, jego zastosowanie w celu zapobiegania chorobom układu sercowo-naczyniowego (CVD) wciąż jest dyskusyjną kwestią. Nie ulega wątpliwości, że ASA przynosi pewne korzyści pod względem zmniejszania ryzyka CVD, ale pozostają pytania dotyczące wyboru pacjentów oraz optymalnej dawki.

Chorzy na cukrzycę stanowią szczególną populację i często przepisuje się im ASA ze względu na jego potencjalne działanie zmniejszające ryzyko sercowo-naczyniowe. W tym krótkim artykule dokonano przeglądu stosowania ASA w ramach prewencji pierwotnej w tej populacji. Skoncentrowano się na kilku ostatnio opublikowanych stanowiskach, w tym wydanym wspólnie przez American Diabetes Association (ADA), American Heart Association (AHA) oraz American College of Cardiology Foundation (ACCF).

Krótki rys historyczny

Salicyna, naturalny prekursor ASA występujący w korze i liściach wierzby, była stosowana w czasach Hipokratesa (400 r. p.n.e.) do uśmierzania bólu oraz jako środek przeciwgorączkowy.¹ W XIX wieku zsyntetyzowano ASA, wykorzystując wiązkę błotną (*Filipendula ulmaria*), która zawiera dużo salicyny, a w 1899 roku firma Bayer zaczęła rozpowszechniać wśród lekarzy preparat ASA, znany pod nazwą Aspirin.

Kwas acetylosalicylowy stosowano typowo w leczeniu bólu, gorączki i stanów zapalnych, ale w 1948 roku dr Lawrence Craven, wykorzystując jedynie własną intuicję i empiryczne obserwacje, zauważył, że wśród jego pacjentów otrzymujących ASA nie występowały zawały mięśnia sercowego. Opierając się na tych obserwacjach, rutynowo przepisywał swoim pacjentom ASA jako środek zapobiegawczy.² Jak na ironię,

w 1957 roku Craven zmarł w wieku 74 lat z powodu zawału mięśnia sercowego. Sam nie przyjmował ASA, ponieważ nie mieścił się w przedziale wieku, w którym – jego zdaniem – odnosiło się korzyści z tego leczenia (45-65 lat). Interesująca jest więc obserwacja, że jego początkowe zalecenia były dość zgodne ze współczesnymi, opartymi na dowodach z badań naukowych.

W następnych dekadach dalej wyjaśniano mechanizmy działania ASA. Obecnie uważa się, że najbardziej prawdopodobną przyczyną kardioprotekcyjnego działania ASA jest hamowanie przez ten lek agregacji płytek.

Rola ASA, jako leku kardioprotekcyjnego, została ugruntowana wraz z opublikowaniem w 1989 roku wyników Physicians' Health Study.³ W tej przełomowej próbie klinicznej potwierdzono początkową hipotezę Cravena, że stosowanie małej dawki ASA może zmniejszać zapadalność na zawał mięśnia sercowego. W tym badaniu, randomizowanym z podwójnie ślepą próbą kontrolowanym placebo, przeprowadzonym wśród ponad 22 000 lekarzy, wykazano zmniejszenie ryzyka zawału mięśnia sercowego o 44% wśród osób przyjmujących ASA w dawce 325 mg co drugi dzień. Od tamtego czasu przeprowadzono wiele badań i chociaż pewne szczegółowe kwestie, takie jak dawka leku są wciąż przedmiotem oceny, powszechnie przyjmuje się, że mała dawka ASA może zmniejszać ryzyko zarówno zawału mięśnia sercowego, jak i udaru mózgu.^{3,4}

Ta metoda farmakoterapii wywoływała i nadal wywołuje duże zainteresowanie wśród lekarzy opiekujących się chorymi na cukrzycę. Mimo że obciążenia wynikające z CVD są znaczne w całym społeczeństwie, w szczególnie dużym stopniu dotyczą chorych na cukrzycę, wśród których ryzyko CVD jest dwa do czterech razy większe niż wśród osób bez cukrzycy.⁵ Wśród chorych na cukrzycę w wieku >65 lat 68% zgonów jest spowodowane przez chorobę wieńcową, a około 16% zgonów

następuje wtórnie do udaru mózgu. Środki, które mogłyby spowodować zmniejszenie ryzyka CVD w prewencji pierwotnej, są więc niezwykle istotne u chorych na cukrzycę.

Przegląd zaleceń zawartych w stanowiskach ekspertów

Opublikowano kilka stanowisk ekspertów dotyczących stosowania ASA w pierwotnej prewencji CVD. Mimo że między poszczególnymi stanowiskami istnieją pewne różnice, zasadniczo wszystkie wskazują na oczekiwane korzyści ze stosowania małej dawki ASA, uzyskiwane dzięki zmniejszeniu ryzyka sercowo-naczyniowego u wielu chorych na cukrzycę.

Zalecenia U.S. Preventive Services Task Force

U.S. Preventive Services Task Force, powołana przez amerykański U.S. Department of Health and Human Services, opublikowała ostatnio Guide to Clinical Preventive Services, który obejmuje zalecenia dotyczące stosowania ASA w pierwotnej prewencji CVD.⁶ Grupa robocza zaleciła stosowanie ASA w pierwotnej prewencji CVD u mężczyzn w wieku 45-79 lat oraz kobiet w wieku 55-79 lat, u których potencjalne korzyści (prewencja zawału mięśnia sercowego u mężczyzn, a udaru mózgu u kobiet) przeważają nad potencjalnym ryzykiem wynikającym ze zwiększonej częstości występowania krwawień z przewodu pokarmowego. Grupa ta opowiedziała się również przeciwko stosowaniu ASA u mężczyzn i kobiet w wieku >80 lat, a także kobiet w wieku <55 lat i mężczyzn w wieku <45 lat.

W tym stanowisku nie zawarto szczególnych zaleceń dla chorych na cukrzycę. Nie zalecono również określonej dawki, ale stwierdzono, że wykazano skuteczność dawek 75-100 mg/24 h lub 100-325 mg co drugi dzień. Stwierdzono również, że dawki około 75 mg/24 h wydają się również

Tabela. Czy u chorych na cukrzycę należy stosować małą dawkę kwasu acetylosalicylowego (75-162 mg/24 h) w celu pierwotnej prewencji incydentów sercowo-naczyniowych?⁵

TAK (jest to „rozsądne”): U większości mężczyzn w wieku >50 lat i kobiet w wieku >60 lat, u których występuje co najmniej jeden dodatkowy czynnik ryzyka (np. CVD w wywiadzie rodzinnym, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu, zaburzenia lipidowe lub albuminuria), ale ryzyko krwawienia nie jest zwiększone.

BYĆ MOŻE: U pacjentów z grupy pośredniego ryzyka CVD, takich jak mężczyźni w wieku <50 lat i kobiety w wieku <60 lat, u których występuje co najmniej jeden dodatkowy czynnik ryzyka, a także u mężczyzn w wieku >50 lat i kobiet w wieku >60 lat bez dodatkowych czynników ryzyka (10-letnie ryzyko 5-10%), u których ryzyko krwawienia nie jest zwiększone.

NIE: U mężczyzn w wieku <50 lat i kobiet w wieku <60 lat, u których nie występują dodatkowe istotne czynniki ryzyka (10-letnie ryzyko <5%).

skuteczne jak większe, natomiast ich stosowanie może być związane z mniejszym ryzykiem krwawień z przewodu pokarmowego.

Zalecenia ADA

American Diabetes Association (ADA) również publikuje zalecenia dotyczące stosowania ASA w pierwotnej prewencji CVD w ramach corocznie ogłaszanego stanowiska Standards of Medical Care in Diabetes.⁷ Obecnie w tych wytycznych proponuje się stosowanie ASA u chorych na cukrzycę typu 1 lub 2, u których występuje zwiększone ryzyko CVD (tj. 10-letnie ryzyko przekracza 10%). Stwierdzono również, że dotyczy to większości mężczyzn w wieku >50 lat oraz większości kobiet w wieku >60 lat, u których występuje co najmniej jeden dodatkowy czynnik ryzyka (CVD w wywiadzie rodzinnym, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu, zaburzenia lipidowe lub albuminuria). W praktyce grupa ta obejmuje większość chorych na cukrzycę w tym przedziale wiekowym. Stwierdzono ponadto, że nie ma wystarczających dowodów, aby opowiedzieć się za stosowaniem ASA w prewencji pierwotnej u osób z grupy mniejszego ryzyka, która obejmuje mężczyzn w wieku <50 lat i kobiety w wieku <60 lat bez innych istotnych czynników ryzyka CVD.

Wyżej wspomniane stanowisko ADA zawiera również krótkie omówienie koncepcji zmienionej czynności płytek powodującej oporność na działanie ASA u chorych na cukrzycę. Wyrażano pogląd, że w związku z tą zmianą w tej populacji konieczne może być stosowanie ASA w większej dawce. W konkluzji w wytycznych stwierdzono, że chociaż u chorych na cukrzycę rzeczywiście może występować tak zwana oporność płytek na ASA, to „same te obserwacje są niewystarczające, aby obecnie zalecić empirycznie stosowanie większych dawek kwasu acetylosalicylowego u chorych na cukrzycę.”⁷

Stanowisko naukowe ADA/AHA/ACC

Wyżej wspomniane organizacje opublikowały ostatnio stanowisko ekspertów dotyczące stosowania ASA w pierwotnej prewencji CVD.⁵ Grupa ta dokonała dokładnej oceny dostępnych danych dotyczących tego zagadnienia i skoncentrowała się na udzieleniu odpowiedzi na następujące pytania:

1. Jakie dowody wskazują, że ASA zapobiega pierwszym incydentom sercowo-naczyniowym u chorych na cukrzycę?
2. Jak możemy pogodzić wyniki różnych prób klinicznych dotyczących prewencji pierwotnej?
3. Jakie jest ryzyko stosowania ASA i czy jest ono podobne, czy też inne u chorych na cukrzycę i u osób bez niej?
4. Co wiemy o zalecanych dawkach lub przedziałach dawek?
5. Jak możemy wyważyć potencjalne korzyści i zagrożenia związane ze stosowaniem ASA, aby określić, którzy chorzy na cukrzycę powinni otrzymywać ASA w ramach pierwotnej prewencji incydentów sercowo-naczyniowych?
6. Jakie są potrzeby w zakresie przyszłych badań?

Omówienie różnych niuansów tego stanowiska wykracza poza zakres tematyki niniejszego krótkiego przeglądu, a zainteresowanych czytelników można odesłać do pozycji piśmiennictwa numer 5, a także podsumowania zaleceń przedstawionego w tabeli. W konkluzji grupa ekspertów stwierdziła, „że wyniki stosowania ASA w ramach pierwotnej prewencji incydentów sercowo-naczyniowych u dorosłych chorych na cukrzycę są obecnie niejasne”, ale po tym stwierdzeniu zamieszczono następującą opinię i zalecenia:

Stosowanie małej dawki ASA w ramach pierwotnej prewencji CVD jest „rozsądne” u dorosłych chorych na cukrzycę bez choroby układu naczyniowego w wywiadzie, u których istnieje zwiększone ryzyko CVD (tj. 10-letnie ryzyko >10%), a ryzyko krwa-

wienia nie jest zwiększone. Zwiększone ryzyko CVD zdefiniowano podobnie jak w wyżej omówionych wytycznych ADA, to jest jako występowanie co najmniej jednego dodatkowego czynnika ryzyka (np. CVD w wywiadzie rodzinnym, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu, zaburzenia lipidowe lub albuminuria) u większości mężczyzn w wieku >50 lat i kobiet w wieku >60 lat. Zwiększone ryzyko krwawienia zdefiniowano jako krwawienie z przewodu pokarmowego w wywiadzie, chorobę wrzodową lub jednoczesne stosowanie leków, które mogą wywoływać krwawienia, takich jak niesteroidowe leki przeciwzapalne lub warfaryna.

Stosowanie ASA w ramach pierwotnej prewencji CVD u chorych na cukrzycę nie jest zalecane u osób z grupy małego ryzyka CVD, takich jak mężczyźni w wieku <50 lat i kobiety w wieku <60 lat, u których nie występują dodatkowe istotne czynniki ryzyka (10-letnie ryzyko <5%).

Stosowanie ASA można rozważyć (do czasu uzyskania wyników dalszych badań) u osób z pośrednim ryzykiem CVD, takich jak młodszy chorzy z co najmniej jednym czynnikiem ryzyka lub starsi bez czynników ryzyka (10-letnie ryzyko 5-10%).

W kwestii dawki grupa ekspertów stwierdziła, że: „na podstawie piśmiennictwa dotyczącego wyników leczenia nie można jednoznacznie ustalić optymalnej dawki ASA w celu zapobiegania incydentom sercowo-naczyniowym.” Autorzy zalecili dawkę 75-162 mg na dobę.⁵

Podsumowanie

Chociaż wśród ekspertów wciąż nie ma pełnej zgodności co do szczegółów stosowania ASA w ramach pierwotnej prewencji CVD u chorych na cukrzycę, wszyscy zgadzają się, że podawanie ASA jest skutecznym środkiem zmniejszającym ryzyko u wielu takich chorych. Uwzględniając indywidualną charakterystykę chorych, wywiad rodzinny i inne stosowane leki, lekarze mogą wykorzystywać wytyczne opisane w niniejszym artykule, aby podejmować świadome decyzje dotyczące stosowania ASA w pierwotnej prewencji u swoich pacjentów.

Diabetes Spectrum, Vol. 24, No 1, 2011, p. 47, Primary Prevention of Cardiovascular Events With Aspirin in Patients With Diabetes.

John R. White, Jr, PA, PharmD, jest profesorem farmakoterapii w College of Pharmacy na Washington State University w Spokane, Waszyngton, USA.

piśmiennictwo na str. 35