

Stosowanie kwasu acetylosalicylowego w prewencji chorób układu sercowo-naczyniowego u chorych na cukrzycę

Michael Pignone, MD, MPH

BADANIE 1

Ogawa H, Nakayama M, Morimoto T, Uemura S, Kanauchi M, Doi N, Jinnouchi H, Sugiyama S, Saito Y; Japanese Primary Prevention of Atherosclerosis With Aspirin for Diabetes (JPAD) Trial Investigators: Low-dose aspirin for primary prevention of atherosclerotic events in patients with type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *JAMA* 300:2134-2141,2008

STRESZCZENIE

Projekt badania. Wieloośrodkowa, randomizowana próba kliniczna.

Grupa badana. Łącznie 2539 Japończyków w wieku 30-85 lat chorych na cukrzycę typu 2 bez choroby układu sercowo-naczyniowego w wywiadzie. Średni wiek badanych wynosił 65 lat. Kobiety stanowiły około 45% uczestników.

Metody. Badanych randomizowano do otwartego leczenia kwasem acetylosalicylowym w małej dawce lub niestosowania tego leku. Głównymi ocenianymi punktami końcowymi były wszystkie incydenty kliniczne o etiologii miażdżycowej, zdefiniowane jako zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał mięśnia sercowego nieprowadzący do zgonu, niestabilna dusznica bolesna, nowo rozpoznana stabilna dusznica, udar mózgu (niedokrwienny lub krwotoczny), incydent przemijającego niedokrwienia ośrodkowego układu nerwowego lub nowo rozpoznana choroba naczyń obwodowych. Wszystkie punkty końcowe były weryfikowane przez niezależny komitet, który nie znał przypisania pacjentów do grup leczenia. Mediana czasu obserwacji wyniosła 4,37 roku (193 spośród 2539 badanych wypadło z obserwacji).

Wyniki. Stosowanie kwasu acetylosalicylowego wiązało się z nieistotnym statystycznie zmniejszeniem częstości występowania głównego punktu końcowego (13,6/1000 pacjentolat w grupie otrzymującej kwas acetylosalicylowy w porównaniu z 17,0/1000 pacjentolat w grupie nieotrzymującej, iloraz zagrożeń [hazard ratio, HR] 0,80, 95% przedział ufności [PU] 0,58-1,10, $p=0,16$). Częstość występowania zgonów była mniejsza w grupie otrzymującej kwas acetylosalicylowy (HR 0,10; 95% PU 0,01-0,79), ale zdarzały się one rzadko. Udary krwotoczne, krwawienia z przewodu pokarmowego i owrzodzenia trawienne częściej występowały w grupie otrzymującej kwas acetylosalicylowy, ale różnice w stosunku do grupy nieotrzymującej go nie były istotne statystycznie.

Wnioski. Stosowanie małej dawki kwasu acetylosalicylowego u Japończyków chorych na cukrzycę typu 2 wiązało się z nieistotnym statystycznie zmniejszeniem częstości występowania incydentów klinicznych o etiologii miażdżycowej. W celu ustalenia, czy jest to rzeczywisty wynik leczenia, czy też przypadkowy, potrzebne jest kolejne badanie przeprowadzone wśród większej populacji.

BADANIE 2

Belch J, MacCuish A, Campbell I, Cobbe S, Taylor R, Prescott R, Lee R, Bancroft J, MacEwan S, Shepherd J, Macfarlane P, Morris A, Jung R, Kelly C, Connacher A, Peden N, Jamieson A, Matthews D, Leese G, McKnight J, O'Brien I, Semple C, Petrie J, Gordon D, Pringle S, MacWalter R; Prevention of Progression of Arterial Disease and Diabetes Group; Diabetes Registry Group; Royal College of Physicians Edinburgh: 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* 337: a1840,2008

STRESZCZENIE

Projekt badania. Wieloośrodkowa, randomizowana próba kliniczna

Grupa badana. Łącznie 1276 Szkotów w wieku ≥ 40 lat chorych na cukrzycę ze wskaźnikiem kostkowo-ramiennym wynoszącym $\leq 0,99$ oraz bez objawowej choroby układu sercowo-naczyniowego w wywiadzie. Średni wiek wynosił 60 lat. Kobiety stanowiły ponad połowę uczestników badania.

Metody. Uczestników randomizowano w podwójnie zaślepiony sposób do podawania kwasu acetylosalicylowego w dawce 100 mg lub placebo w ramach próby klinicznej według protokołu 2 x 2 grupy, w której oceniano również stosowanie kombinacji przeciwutleniaczy. Głównym ocenianym punktem końcowym była łączna częstość zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawałów mięśnia sercowego nieprowadzących do zgonu, udarów mózgu oraz amputacji powyżej kostki. Mediana czasu obserwacji wyniosła 6,7 roku. Po pierwszym roku z obserwacji wypadło 14% badanych, a po 5 latach 50%.

Wyniki. Stosowanie kwasu acetylosalicylowego nie spowodowało zmniejszenia częstości głównego punktu końcowego, który wystąpił u 18,2% badanych w grupie otrzymującej kwas acetylosalicylowy oraz u 18,3% w grupie placebo (HR 0,98; 95% PU 0,76-1,26). Przyjmowanie kwasu acetylosalicylowego nie wiązało się z czę-

szym występowaniem objawów ze strony przewodu pokarmowego (HR 0,77; 95% PU 0,55-1,08) lub krwawień z przewodu pokarmowego (HR 0,90; 95% PU 0,53-1,52). Nie stwierdzono również korzyści ze stosowania przeciwutleniaczy ani interakcji między kwasem acetylosalicylowym a przeciwutleniaczami.

Wnioski. U Szkotów w średnim wieku chorych na cukrzycę stosowanie małej dawki kwasu acetylosalicylowego nie spowodowało zmniejszenia częstości występowania incydentów sercowo-naczyniowych.

KOMENTARZ

Te dwie nowe próby kliniczne dostarczają dodatkowych danych na temat skutków stosowania kwasu acetylosalicylowego u dorosłych chorych na cukrzycę bez choroby układu sercowo-naczyniowego w wywiadzie (prewencja pierwotna). Biorąc pod uwagę wyniki wcześniejszych prób klinicznych, które przeprowadzono wśród chorych na cukrzycę¹ lub obejmujących analizę podgrupy chorych na cukrzycę,²⁻⁵ wydaje się, że względne zmniejszenie ryzyka w związku ze stosowaniem kwasu acetylosalicylowego w celu zapobiegania incydentom sercowo-naczyniowym może być mniejsze u chorych na cukrzycę niż u osób bez cukrzycy.

Można zaproponować kilka wytłumaczeń tych wyników. Po pierwsze, istnieje możliwość, że obserwowane różnice wyników leczenia są dziełem przypadku, a rzeczywisty rezultat leczenia się nie różni. Mimo że badaniami objęto dużą liczbę chorych, we wszystkich próbach klinicznych liczba incydentów, które posłużyły do oszacowania wyniku leczenia, była dość mała. Po drugie, kwas acetylosalicylowy może być rzeczywiście mniej skuteczny (lub wymaga podawania w większych dawkach w celu uzyskania skutecznego działania) u chorych na cukrzycę ze względu na działania prozapalne, prozakrzepowe lub zależne od płytek, które są związane z tą chorobą. Po trzecie, badania wskazujące na mniejszą korzyść z podawania kwasu acetylosalicylowego mogły być obciążone błędami prowadzącymi do zafałszowania wyników. Na przykład, jeżeli stopień przestrzegania zaleceń terapeutycznych przez chorych w obu grupach jest szczególnie duży (co, na przykład, mogło z czasem mieć miejsce w badaniu POPADAD), wówczas oszacowana korzyść lub szkodliwość leczenia będą zafałszowane w kierunku zerowego rezultatu. Różnice oszacowanych wyników leczenia mogą

również wynikać z różnic charakterystyki badanych populacji, na przykład pod względem początkowego ryzyka, proporcji płci lub jednoczesnego stosowania innych skutecznych interwencji, takich jak leczenie statynami.

Mimo że badania JPAD i POPADAD są źródłem ważnych nowych informacji, obecnie trwają dwie dalsze, większe próby kliniczne, które w ciągu najbliższych 1-2 lat powinny dostarczyć dodatkowych danych na ten temat.^{6,7} Te dodatkowe badania ułatwią wyjaśnienie, czy korzyści ze stosowania małej dawki kwasu acetylosalicylowego w celu zmniejszenia częstości występowania incydentów sercowo-naczyniowych u chorych na cukrzycę są wystarczająco duże, aby uzasadniało to rutynowe stosowanie tego leku u chorych na cukrzycę bez choroby układu sercowo-naczyniowego w wywiadzie.

Clinical Diabetes, Vol. 27, No. 2, 2009, p. 70.
Aspirin for Cardiovascular Prevention in Patients With Diabetes.

Piśmiennictwo

- 1 Treatment Diabetic Retinopathy Study Investigators: Aspirin effects on mortality and morbidity in patients with diabetes mellitus. *JAMA* 268:1292-1300, 1992
- 2 Sacco M, Pellegrini F, Roncaglioni MC, Avanzini F, Tognoni G, Nicolucci A: 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* 26:3264-3272, 2003
- 3 Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlöf B, Elmfeldt D, Julius S, Ménard J, Rahn KH, Wedel H, Westerling S: Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. *Lancet* 351:1755-1762, 1998
- 4 Ridker PM, Cook NR, Lee IM, Gordon D, Gaziano JM, Manson JE, Hennekens CH, Buring JE: A randomized trial of low-dose aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 352:1293-1304, 2005
- 5 Steering Committee of the Physicians' Health Study Research Group: Final report on the aspirin component of the ongoing Physicians' Health Study. *N Engl J Med* 321:129-135, 1989
- 6 De Berardis G, Sacco M, Evangelista V, Filippi A, Giorda CB, Tognoni G, Valentini U, Nicolucci A; ACCEPT-D Study Group: Aspirin and Simvastatin Combination for Cardiovascular Events Prevention Trial in Diabetes (ACCEPT-D): design of a randomized study of the efficacy of low-dose aspirin in the prevention of cardiovascular events in subjects with diabetes mellitus treated with statins. *Trials* 28:21, 2007
- 7 ASCEND: A Study of Cardiovascular Events in Diabetes [article online]. Available from <http://www.ctsu.ox.ac.uk/ascend/>

Michael Pignone, MD, MPH, jest profesorem nadzwyczajnym medycyny w University of North Carolina, Department of Medicine w Chapel Hill oraz redaktorem Clinical Diabetes.