

# Stosowanie kwasu acetylosalicylowego w prewencji pierwotnej u chorych na cukrzycę – stanowisko ADA i AHA 2010

## OPIS BADANIA

Wielokierunkowe leczenie cukrzyca jest powszechnie akceptowanym standardem postępowania. Jego celem jest zmniejszenie ryzyka zgonu, którego najczęstszą przyczyną są incydenty sercowo-naczyniowe. Obejmuje ono przede wszystkim zwalczanie hiperglikemii, nadciśnienia tętniczego i zaburzeń lipidowych. Dodatkowym lekiem zalecanym u wielu chorych na cukrzycę w celu redukcji ryzyka sercowo-naczyniowego jest kwas acetylosalicylowy.

Według zaleceń amerykańskich towarzystw naukowych – American Diabetes Association (ADA) i American Heart Association (AHA) – z 2007 r. kwas acetylosalicylowy w dawce 75-162 mg/24h w ramach prewencji pierwotnej należało stosować u chorych na cukrzycę ze zwiększonym ryzykiem sercowo-naczyniowym. Wówczas do tej grupy pacjentów zaliczano wszystkie osoby >40. r.ż., a także młodsze, z takimi czynnikami ryzyka, jak obciążający wywiad rodzinny w kierunku choroby sercowo-naczyniowej, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu, dyslipidemia czy albuminuria.

Ostatnio ukazały się jednak wyniki dwóch dużych badań klinicznych – POPADAD (Prevention of Progression of Arterial Disease and Diabetes) i JPAD (Japanese Primary Prevention of Atherosclerosis With Aspirin for Diabetes) – które podważają skuteczność kwasu acetylosalicylowego w prewencji pierwotnej chorób sercowo-naczyniowych u chorych na cukrzycę.

Biorąc pod uwagę te dane, w czerwcu 2010 r. ADA i AHA opublikowały nowe zalecenia dotyczące stosowania kwasu acetylosalicylowego u chorych na cukrzycę w prewencji pierwotnej. Zgodnie z nimi dla podjęcia decyzji o włączeniu do leczenia kwasu acetylosalicylowego w ramach prewencji pierwotnej kluczowa jest ocena ryzyka sercowo-naczyniowego i zagrożenia krwawieniem z przewodu pokarmowego.

Według nowych wytycznych:

- Kwas acetylosalicylowy w dawce 75-162 mg/24h należy stosować u chorych na cukrzycę, u których ryzyko sercowo-naczyniowe w ciągu 10 lat przekracza 10%, przy jednoczesnym braku zwiększonego zagrożenia krwawieniem z przewodu pokarmowego. Do grupy zwiększonego ryzyka zalicza się większość mężczyzn >50. r.ż. i kobiet >60. r.ż., u których dodatkowo występuje przynajmniej jeden spośród następujących czynników ryzyka: palenie tytoniu, nadciśnienie tętnicze, zaburzenia lipidowe, obciążający wywiad rodzinny w kierunku incydentów sercowo-naczyniowych w młodym wieku i albuminuria.
- Stosowanie kwasu acetylosalicylowego można rozważyć także u chorych na cukrzycę z umiarkowanym ryzykiem sercowo-naczyniowym, a więc gdy ryzyko powikłań w ciągu 10 lat wynosi 5-10%.
- U pacjentów chorujących na cukrzycę z niskim ryzykiem (<5% w ciągu 10 lat) wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych stosowanie kwasu acetylosalicylowego nie jest zalecane, ponieważ ryzyko działań niepożądanych w postaci krwawienia przewyższa korzyści ze stosowania leku. Do tej grupy zaliczamy mężczyzn <50. r.ż. i kobiety <60. r.ż., bez czynników ryzyka.

dr hab. n. med. Adam Stefański, Klinika Diabetologii i Chorób Wewnętrznych,  
Pomorska Akademia Medyczna, Szczecin

Opracowano na podstawie: Pignone M, Alberts MJ, Colwell JA, et al. Aspirin for Primary Prevention of Cardiovascular Events in People With Diabetes. A Position Statement of the American Diabetes Association, a Scientific Statement of the American Heart Association, and an Expert Consensus Document of the American College of Cardiology Foundation. *Circulation* 2010;121:2694-2701.

**Komentarz:**

prof. dr hab. med. Liliana Majkowska  
Klinika Diabetologii i Chorób Wewnętrznych  
Pomorskiej Akademii Medycznej,  
Szczecin

W ostatnich latach w wytycznych wielu towarzystw naukowych dotyczących postępowania z chorymi na cukrzycę zalecano bardzo rygorystyczne wyrównanie glikemii, obejmujące utrzymywanie odsetka HbA<sub>1c</sub> i glikemii w granicach zbliżonych do normy oraz utrzymywanie ciśnienia tętniczego poniżej wartości uznanych za prawidłowe w populacji ogólnej. Celem takiego postępowania było zminimalizowanie ryzyka rozwoju i progresji powikłań naczyniowych zarówno o charakterze mikro-, jak i makroangiopatii. W zaleceniach wskazywano także na potrzebę standardowego stosowania w tej grupie chorych statyn i kwasu acetylosalicylowego. Wszystkie zalecenia formułowano zgodnie z zasadami medycyny opartej na dowodach (EBM – *evidence based medicine*), na podstawie wyników dużych badań klinicznych z randomizacją.

W wytycznych na rok 2010 wiele towarzystw, w tym PTD (Polskie Towarzystwo Diabetologiczne), dość niespodziewanie złagodziło kryteria wyrównania cukrzycy (zalecane wartości: HbA<sub>1c</sub> <7%, glikemia na czczo 70-130 mg/dl, glikemia 1-2 godziny po posiłku <180 mg/dl). Przyczyną tej liberalizacji były niedawno opublikowane wyniki dużych badań klinicznych (ACCORD [Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes], VADT [Veterans Affairs – Diabetes Trial], ADVANCE [Action in Diabetes and Vascular Disease]), które wskazywały na to, że intensywne wyrównywanie glikemii nie wpływa istotnie na zmniejszenie ryzyka sercowo-naczyniowego, może natomiast zwiększać ryzyko zgonów (badanie ACCORD).

W czerwcu 2010 ADA wraz z AHA i ACCF (American College of Cardiology Foundation) poddały rewizji także wskazania do stosowania kwasu acetylosalicylowego w prewencji pierwotnej chorób sercowo-naczyniowych u chorych na cukrzycę. We wcześniejszych zaleceniach z 2007 r. nakazywano stosowanie tego leku u wszystkich osób z tej grupy, które ukończyły 40. r.ż. lub występował u nich jeden z następujących czynników ryzyka: nadciśnienie tętnicze, dyslipidemia, mikroalbuminuria, palenie tytoniu lub obciążający wywiad rodzinny w kierunku choroby sercowo-naczyniowej. Zalecenia oparto na wynikach badań klinicznych, w których chorzy na cukrzycę stanowili jedynie podgrupy, niekiedy stosunkowo nieliczne. Niepewność co do celowości takich zaleceń wzbudziła metaanaliza sześciu badań klinicznych (BMD [British Male Doctors' Trial], PHS [Physicians' Health Study], TPT [Thrombosis Prevention Trial], HOT [Hypertension Optimal Treatment Trial], PPP [Primary Prevention Project],

WHS [Women's Health Study]), która ukazała się w 2009 r. Wynikało z niej, że korzyści ze stosowania kwasu acetylosalicylowego u chorych na cukrzycę są w zakresie prewencji pierwotnej chorób sercowo-naczyniowych stosunkowo niewielkie, natomiast ryzyko krwawień, zwłaszcza z przewodu pokarmowego, wzrasta o blisko 55%. Przyczyną zmiany stanowiska ADA i AHA stały się opublikowane niedawno wyniki badań JPAD i POPADAD przeprowadzonych u chorych na cukrzycę, poszerzone o analizę wcześniejszego badania ETDRS [Early Treatment Diabetic Retinopathy Study], które objęło także pacjentów z tą chorobą. W badaniach tych wykazano, że stosowanie kwasu acetylosalicylowego u chorych na cukrzycę w celu prewencji pierwotnej chorób sercowo-naczyniowych nie przynosi istotnych korzyści. Po dołączeniu tych badań do metaanalizy obejmującej cytowane wcześniej sześć badań potwierdzono ten wniosek.

Dokładna analiza przeprowadzonych do tej pory badań stała się podstawą sformułowania nowych zaleceń dotyczących stosowania kwasu acetylosalicylowego w prewencji pierwotnej chorób układu krążenia u chorych na cukrzycę. Zgodnie z nowymi wytycznymi lek ten należy stosować, jeśli obecny jest przynajmniej jeden klasyczny czynnik ryzyka sercowo-naczyniowego, a wiek przekracza 60 lat u kobiet i 50 lat u mężczyzn.

Autorzy nowych zaleceń ADA/AHA/ACCF bardzo szczegółowo zanalizowali wszystkie dotychczasowe opracowania zacytowanych wyżej badań nad stosowaniem kwasu acetylosalicylowego u chorych na cukrzycę. Należy zwrócić uwagę, że autorzy poszczególnych metaanaliz oceniali różne zestawy badań klinicznych. Zmiana zaleceń ADA w zakresie stosowania kwasu acetylosalicylowego ma duże znaczenie, ponieważ towarzystwo to niezwykle ostrożnie podejmuje takie decyzje. Świadczy o tym fakt, że od lat, mimo ukazujących się ciągle nowych badań i zmian dokonywanych przez inne towarzystwa w zakresie kryteriów wyrównania glikemii, zalecenia ADA pozostają niezmienione.

Rodzi się przy tym pytanie o zasadność stosunkowo częstych zmian zaleceń dokonywanych przez niektóre towarzystwa naukowe wkrótce po ukazaniu się kolejnego badania klinicznego. Przykładem może być wspomniane wcześniej badanie ACCORD, które stało się podstawą zmiany kryteriów wyrównania cukrzycy na łagodniejsze. Ostatnia reanaliza wyników tego badania wskazuje, że być może uczyniono to zbyt pochopnie. Częste zmiany kryteriów wyrównania, obejmujące najpierw kolejne ich zaostrzenie, potem gwałtowną liberalizację, mogą dezorientować lekarzy praktyków i skutkować mniejszym przywiązywaniem wagi do kolejnych aktualizacji zaleceń. Na podkreślenie zasługuje rozsądne stanowisko PTD w kwestii złagodzenia kryteriów wyrównania cukrzycy, zawarte w wytycznych na rok 2010. Zdefiniowano w nich dokładnie grupy pacjentów, u których należy dążyć do utrzymania wcześniejszych, dość restrykcyjnych kryteriów wyrównania cukrzycy oraz grupy chorych, u których kryteria należy złagodzić. Trzeba jednak zaznaczyć, że stosowanie kwasu acetylosalicylowego w prewencji pierwotnej chorób sercowo-naczyniowych u chorych na cukrzycę nie zostało przez PTD w wytycznych ujęte.

Praktyka lekarska daleko odbiega od zaleceń zawartych w wytycznych. Liczne opracowania wskazują, że odsetek chorych na cukrzycę, u których spełnione są poszczególne kryteria wyrównania, jest bardzo niski. Podobnie wygląda sytuacja, jeśli chodzi o stosowanie kwasu acetylosalicylowego – w praktyce lek ten jest stosowany u niewielu chorych. Opublikowane właśnie wyniki badania EUROASPI-

RE (European Action on Secondary Prevention through Intervention to Reduce Events) przeprowadzonego w 12 krajach europejskich wykazały, że nawet w populacjach znacznego ryzyka sercowo-naczyniowego, obejmujących między innymi chorych na cukrzycę, kwas acetylosalicylowy lub inne leki antyagregacyjne otrzymuje zaledwie 22% chorych.

#### Piśmiennictwo:

1. Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2010. Diabetologia Doświadczalna i Kliniczna 2010, 10, supl. A.
2. Aspirin for primary prevention of cardiovascular events in people with diabetes. A position statement of the American Diabetes Association, a scientific statement of the American Heart Association and an expert consensus document of the American College of Cardiology Foundation. *Circulation* 2010, June 8.
3. Buse JB, Ginsberg HN, Bakris GL, et al. Primary prevention of cardiovascular disease in people with diabetes: a scientific statement from the American Heart Association and the American Diabetes Association. *Circulation* 2007;115:114-26.
4. Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration, Bagnett C, Blackwell L, Collins R, et al. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomized trials. *Lancet* 2009;373: 1849-60.
5. Ogawa H, Nakayama M, Morimoto T, et al. 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* 2008;300:2134-41.
6. 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.
7. Aspirin effects on mortality and morbidity in patients with diabetes mellitus. Early treatment diabetic retinopathy study report 14. ETDRS Investigators. *JAMA* 1992;268:1292-1300.
8. Standards of medical care in diabetes – 2010. *Diabetes Care* 2010;33:supl. 1.
9. Kotseva K, Wood D, De Backer G, et al. The EUROASPIRE Study Group. EUROASPIRE III. Management of cardiovascular risk factors in asymptomatic high-risk patients in general practice: cross-sectional survey in 12 European countries. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2010, Jun 23.