

# Diabetes mellitus a protidoštičková liečba: I. časť

## Protidoštičková liečba aspirínom u diabetika: primárna a sekundárna prevencia

Prof. MUDr. Vasil' Hricák, PhD., FESC<sup>1</sup>, MUDr. Vasil' Hricák jr.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Oddelenie akútnej kardiológie, NÚSCH, a. s., Bratislava

<sup>2</sup>Ústav farmakológie a klinickej farmakológie LF UK, Bratislava

Primárna a sekundárna prevencia aterosklerotického infarktu myokardu (IM), ischemickej cievnnej mozgovej príhody a úmrtia, vyžaduje okrem iného zásadnú liečbu liekmi, ktoré útočia proti formovaniu zrazeniny (trombu) v kardiovaskulárnom (KV) systéme. Existuje všeobecný vedecký konsenzus v rámci medicíny dôkazov, že pokiaľ už pacient s diabetes mellitus (DM) prekonal kardiovaskulárnu príhodu (KVP) alebo má dokázané kardiovaskulárne nejaké ochorenie, mal by užívať aspirín (ak nie sú absolútne kontraindikácie). Užívanie aspirínu v primárnej prevencii KVP ostáva neľahkou a kontroverznou záležitosťou. V publikácii, opierajúc sa o literárne údaje a odporúčania odborných mienkotvorných spoločností, predkladáme pre každodennú lekársku prax súčasné poznatky o užívaní aspirínu v primárnej prevencii kardiovaskulárnych ochorení u diabetických pacientov.

**Kľúčové slová:** diabetes mellitus, protidoštičková liečba, kyselina acetylsalicylová, aspirín, primárna a sekundárna prevencia, kardiovaskulárne príhody

### Diabetes mellitus and antiplatelet therapy: Part I Antiplatelet therapy with aspirin in diabetics: primary and secondary prevention

Primary and secondary prevention of atherothrombosis, which is a key mechanism of non-fatal myocardial infarction (MI), ischemic stroke and death, requires inter alia essential treatment with drugs that attack the formation of thrombus in the cardiovascular system. There is a general scientific consensus in evidence based medicine, if a patient with diabetes mellitus has overcome a cardiovascular event or has a cardiovascular disease, he should use aspirin (unless there are absolute contraindications). The use of aspirin in primary prevention of cardiovascular events remains a difficult and controversial issue. In the publication, based on literary data and professional medical societies recommendations, we present current information of aspirin use in the primary prevention of cardiovascular disease in diabetic patients for daily medical practice.

**Key words:** diabetes, antiplatelet therapy, acetylsalicylic acid, aspirin, primary and secondary prevention, cardiovascular events

Via pract., 2017, 14(5): 229–232

„Nič nie je jasnejšie nad to, čo sme zistili včera,  
nič nemožno predvídať ťažšie ako to, čo zistíme zajtra.“  
(Charles Seward)

Primárna a sekundárna prevencia aterosklerotického infarktu myokardu (IM), ischemickej cievnnej mozgovej príhody a úmrtia, vyžaduje okrem iného zásadnú liečbu liekmi, ktoré útočia proti formovaniu zrazeniny (trombu) v kardiovaskulárnom systéme.

Existuje všeobecný vedecký konsenzus v rámci medicíny dôkazov, že pokiaľ už pacient s diabetes mellitus (DM) prekonal kardiovaskulárnu príhodu (KVP) alebo má dokázané nejaké kardiovaskulárne ochorenie, mal by užívať kyselinu acetylsalicylovú (aspirín) (ak sú absolútne kontraindikácie, tak potom klopidogrel). Tento liečebný postup v sekundárnej prevencii významne znižuje riziko rekurentných KVP. Užívanie aspirínu v primárnej prevencii KVP ostáva

neľahkou a kontroverznou záležitosťou. DM je zákerné civilizačné, často plíživé ochorenie, ktoré významne zvyšuje riziko prvej i rekurentnej KVP a na druhej strane i riziko krvácania pri protidoštičkovej liečbe (PDL).

Asociácie American Diabetology Association (ADA) a American Heart Association (AHA) spoločne v minulosti odporúčali terapiu nízkymi dávkami aspirínu (100 mg denne) ako stratégiu primárnej prevencie u diabetikov so zvýšeným kardiovaskulárnym rizikom vrátane tých, ktorí sú starší ako 40 rokov a sú u nich dodatočné rizikové kardiovaskulárne (KV) faktory (rodinná anamnéza KVP, hypertenzia, fajčenie, dyslipidémia alebo albuminúria) (1). Tieto odporúčania boli vytvorené z niekoľkých starších štúdií, ktoré zahŕňali malý počet pacientov s diabetom.

Aspirín sa ukázal byť účinný v znižovaní kardiovaskulárnej morbidity a mortality (letalita) u vysokorizikových pacientov s prekonalým infarktomyokardu alebo mozgovou príhodou (sekundárna prevencia). Jeho čistý prínos v primárnej prevencii u pacientov bez predošlých KVP je viac sporný ako u pacientov s anamnézou diabetu, tak aj u pacientov bez anamnézy diabetu. Dve nedávne randomizované kontrolné štúdie s aspirínom špecificky u diabetikov neukázali významný pokles KVP, a tak vyvstali ďalšie otázky ohľadne účinnosti aspirínu pri primárnej prevencii u ľudí s diabetom (2, 3).

Spolupracovníci štúdie ATT (The Anti-thrombotic Trialists) analyzovali šesť veľkých štúdií s aspirínom a publikovali metaanalýzu zameranú na pacientov v primárnej prevencii v bežnej populácii (4). Tieto štúdie spolu zahŕňali viac ako 95 000 účastníkov vrátane viac ako 4 000 diabetikov. Celkovo bolo zistené, že aspirín znížil riziko vaskulárnych príhod o 12 %. Najväčšie zníženie bolo dosiahnuté pri nefatál-

nom myokardiálnom infarkte, s malým účinkom na počet úmrtí v dôsledku koronárnej choroby srdca alebo v dôsledku celkovej mortality (5 %). Štúdie zistili aj rozdielne pôsobenie aspirínu podľa pohlavia. Aspirín výrazne znižuje KVP u mužov, ale nie u žien. Naopak, aspirín nemá žiadny účinok na výskyt mŕtvice u mužov, ale výrazne znižuje výskyt mŕtvice u žien (4, 5). Rozdiely medzi pohlaviami v účinku aspirínu však neboli pozorované v štúdiách zameraných na sekundárnu prevenciu (4, 6, 7, 8). V šiestich štúdiách spolupracovníci ATT zistili, že účinky aspirínu na závažné KVP boli podobné u pacientov s diabetom i bez diabetu (zníženie o 12 % a o 13 %) (4). Na základe analýzy viacerých štúdií zdôrazňujú relatívny rovnaký benefit aspirínu u chorých s diabetom a bez diabetu vo svojich záveroch aj odporúčania ACCP 2012 (4, 9, 10, 11).

Na základe aktuálne dostupných dôkazov sa zdá, že aspirín má mierny účinok na ischemické vaskulárne príhody s absolútnym poklesom príhod závisiacich od základného rizika KV ochorenia. Hlavným nežiaducim účinkom je zvýšené riziko gastrointestinálneho krvácania (a iné extrakraniálne krvácania). Nadmerné riziko môže byť vysoké až 1 – 5 na 1 000 osôb za rok v celosvetovom meradle. U dospelých s rizikom KV ochorenia väčším ako 1 % za rok bude počet odvrátených KVP podobný alebo väčší ako počet vyvolaných epizód krvácania, hoci tieto komplikácie nemajú rovnaký efekt na dlhodobé zdravie (4, 6, 7, 8, 9, 10, 11).

V roku 2010 vyhlásenie ADA, AHA a ACCF (American College of Cardiology Foundation) aktualizovali predošlé spoločné odporúčania pre primárnu prevenciu (1, 12, 13). Nízka dávka aspirínu (75 – 162 mg/deň) na primárnu prevenciu je primeraná u dospelých pacientov s diabetom bez predchádzajúcej anamnézy vaskulárneho ochorenia, u ktorých je zvýšené riziko KVP (riziko počas 10-tich rokov nad 10 %) a nie je zvýšené riziko krvácania. Vo všeobecnosti sem spadajú väčšina mužov nad 50 rokov alebo žien nad 60 rokov, ktorí majú jeden alebo viacero z nasledujúcich rizikových faktorov: fajčenie, hypertenzia, dyslipidémia, rodinná anamnéza predčasného KV ochorenia a albuminúria. Tieto odporúčania podstatne nezmenili ani nové odporúčania v roku 2016 (14).

Aspirín však nie je viac odporúčaný u pacientov s nízkym rizikom KV ochorenia (KVO) (ženy do 60 rokov a muži do 50 rokov bez závažných rizikových faktorov KVO, riziko KVO počas 10-tich rokov nižšie ako 5 %) vzhľadom na to, že nízky prínos je prevážený rizikami výrazného krvácania. Klinické závery možno použiť u pacientov so stredným rizikom (mladší pacienti s jedným

alebo viacerými rizikovými faktormi alebo starší pacienti bez rizikových faktorov; pacienti s KV rizikom počas 10-tich rokov 5 – 10 %), pokiaľ nebude k dispozícii ďalší výskum. Nedávne kanadské odporúčania nenachádzajú tiež dôkazy pre rutinné podávanie aspirínu u diabetikov v rámci primárnej prevencie, odporúčajú to však diabetikom starším  $\geq 40$  rokov, ak majú súčasne nejaký rizikový KV faktor a nízke riziko krvácania (15).

Priemerné denné dávky používané vo väčšine klinických štúdií s diabetikmi boli v rozsahu od 50 do 650 mg, ale najmä v rozsahu od 100 do 325 mg/deň. Všeobecne sa akceptujú nízke dávky aspirínu (75 – 100 mg/deň), napriek tomu, že veľkosť dávky a dávkovanie u diabetikov sa diskutujú (16, 17, 18). Funkcia trombocytov diabetických pacientov je zmenená, nie je však známe, aký prípadný dopad má toto zistenie na dávku aspirínu potrebnú na dosiahnutie kardioprotektívnych účinkov u pacientov s diabetom. Existuje veľa alternatívnych dráh na aktiváciu trombocytov, ktoré sú nezávislé od tromboxánu A<sub>2</sub>, a preto nie sú citlivé na účinky aspirínu. Samotné tieto pozorovania v súčasnosti nie sú dostatočné na to, aby sa empiricky odporučili vyššie dávky aspirínu u diabetikov, poprípade rozdelenie dávky aspirínu (2-krát/deň), i keď sa „aspirínová rezistencia“ zdá byť u diabetikov vyššia, keď sa meria rôznymi metódami (*in vivo* a *in vitro*).

Bolo dokázané, že liečba klopidogrelom znižuje KVP u diabetikov. Odporúča sa spolu s aspirínom v prvom roku po akútnom koronárnom syndróme (prípravovaná II. časť tejto publikácie) alebo ako alternatívna liečba u pacientov s intoleranciou aspirínu v rámci primárnej alebo sekundárnej prevencie (19). Celkovo môžeme záverom konštatovať, že nie je úplná jednota v primárnej prevencii aspirínom u diabetikov a ako príklad uvedieme nové odporúčania Európskej kardiologickej spoločnosti pre prevenciu KV ochorení z roku 2016, ktoré neodporúčajú protidoštičkovú liečbu aspirínom u diabetikov, ktorí nemajú klinické prejavy aterosklerotického ochorenia (20) a, na druhej strane, ostatné odporúčania ACCP nerobia rozdiel v primárnej prevencii (bez symptómov KV ochorenia) medzi diabetikmi a nediabetikmi (na základe interpretácie viacerých metaanalýz a štúdií) a odporúčajú primárnu prevenciu aspirínom v dávke 75 – 100 mg/deň ústami u osôb 50-ročných a viac (11). Podobný názor (v triede IIaB medicíny dôkazov) vyslovujú aj odporúčania Pracovnej skupiny pre trombózu Európskej kardiologickej spoločnosti (užívať aspirín u osôb s vysokým rizikom KVP a bez

zjavného zvýšenia rizika krvácaných príhod (21). Záverom, v súlade s úvodným citátom, je vhodné aspoň informatívne povedať o rodiacej sa novej rizikovej stratifikácii u pacientov s DM, a to podľa toho, či majú v rodinnej anamnéze výskyt kolorektálneho karcinómu (potenciálna indikácia aspirínu už vo veku < 50 rokov, s 10-ročným rizikom 5 – 10 % KVP a bez vysokého rizika možných krvácaných komplikácií) (22).

Na koniec je tiež vhodné zdôrazniť, že okrem liečby rizikových faktorov je u diabetika rozhodujúca optimálna kontrola hyperglykémie, ktorá je zodpovedná za vysokú doštičkovú hyperreaktivitu diabetického pacienta.

## Záver

### Zhrnutie odporúčaní pre primárnu prevenciu aspirínom u chorých s diabetes mellitus:

- Zvážiť terapiu s aspirínom (75 – 100 mg/deň) ako stratégiu primárnej prevencie u pacientov s diabetom 1. alebo 2. typu so zvýšeným kardiovaskulárnym rizikom (riziko počas 10-tich rokov > 10 %). Spadá sem väčšina mužov > 50 rokov veku alebo žien > 60 rokov, ktorí majú najmenej jeden doplňujúci hlavný rizikový faktor (rodinná anamnéza KV ochorenia, hypertenzia, fajčenie, dyslipidémia alebo albuminúria).
- Aspirín by sa nemal odporúčať na prevenciu KVP u dospelých diabetikov s nízkym rizikom KV ochorenia (riziko vzniku KVP počas 10-tich rokov < 5 %), ako sú muži < 50 rokov a ženy < 60 rokov veku so žiadnym hlavným doplňujúcim rizikom KV ochorenia pre možné nežiaduce účinky krvácania, ktoré by kompenzovali potenciálne výhody.
- U pacientov v týchto vekových skupinách s viacerými rizikovými faktormi (napríklad riziko počas 10-tich rokov 5 – 10 %) je potrebný klinický úsudok (riziko-prínos) a najnovšie (asi) zväženie aj výskytu kolorektálneho karcinómu v rodinnej anamnéze.
- U pacientov s diabetom a anamnézou KV ochorenia je indikovaný aspirín (75 – 100 mg/deň) ako stratégia sekundárnej prevencie.
- U pacientov s KV ochorením a zaznamenanou alergiou alebo intoleranciou na aspirín sa má užívať klopidogrel (75 mg/deň).
- U pacientov s DM alebo bez DM je kombinovanú PDL ASA (75 – 100 mg/deň) a klopidogrelu (75 mg/deň) vhodné užívať do jedného roka po akútnom koronárnom syndróme, pokiaľ nie sú kontraindikácie,

a najmä, ak chorí nemôžu užívať prasugrel alebo tikagrelor (majú prednosť pred klopidogrelom) (pripravovaná II. časť publikácie).

- V problematike primárnej prevencie kardiovaskulárnych príhod u diabetikov aspirínom očakávame závery troch prebiehajúcich štúdií (ACCEPT-D – pacienti už liečení statínom, ASCEND, JPPP), ktoré nám tiež môžu napomôcť „splňať“ úvodný citát publikácie.

## Literatúra

1. Buse J, Ginsber H, Bakris G, et al. Primary prevention of cardiovascular event in people with diabetes mellitus: a scientific statement from the American Heart Association and the American Diabetes Association. *Circulation*. 2007; 115: 114–126.
2. Belch J, MacCuish A, Campbell I, et al. The prevention of progression of arterial disease and diabetes (POPADAD) trial: factorial randomized placebo controlled trial of aspirin and antioxidants in patients with diabetes and asymptomatic peripheral arterial disease. *BMJ*. 2008; 337: a1840.
3. 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 (JPAD trial). *JAMA*. 2008; 300: 2134–2141.
4. Baigent 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: 1849–1860.
5. Ridker P, Cook N, Lee I, et al. A randomized trial of low-dose aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med*. 2005; 352: 1293–1304.
6. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomized trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction and stroke in high risk patients. *BMJ*. 2002; 324: 71–86.
7. Buch M, Prendergast B, Storey R. Antiplatelet therapy and vascular disease: an update. *Therap Adv Cardiovasc Dis*. 2010; 4: 249–275.
8. Drouet L. Antiplatelet agents and diabetes mellitus. *Ann Cardiol Angiol*. 2010; 59: 56–64.
9. De Berardis G, Sacco M, Stripoli G, et al. Aspirin for primary prevention of cardiovascular events in people with diabetes: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*. 2009; 339: b4531.
10. Zhang C, Sun A, Zhang P, et al. Aspirin for primary prevention of cardiovascular events in people with diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract*. 2010; 87: 211–218.
11. Vandvik O, Lincoff M, Gore J, et al. Primary and secondary prevention of cardiovascular disease. 9th ed. American College of Chest Physicians Evidence-based clinical practices guidelines. *CHEST*. 2012; 141(suppl): 637S–668S.
12. US Prevention Services Task Force: Aspirin for the prevention of cardiovascular disease: Services Task Force recommendations statement. *Ann Intern Med*. 2009; 150: 396–404.
13. Pignone M, et al. Aspirin for primary prevention of cardiovascular disease 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.
14. Association AD. Standard of medical care in diabetes 2016. Cardiovascular disease and risk management. *Diabetes Care*. 2016; 39: 60–71.
15. Bell A, Roussin A, Cartier R, et al. The use of antiplatelet therapy in the outpatient setting: Canadian Cardiovascular Society Guidelines Executive Summary. *Can J Cardiol*. 2011; 27: 208–21.
16. Campbell Ch, Smyth S, Montalescot G, Steinhilb S. Aspirin dose for the prevention of cardiovascular disease. *JAMA*. 2007; 297: 2018–2024.
17. Sideris G, Guyetand C, Belluci S, et al. Low dose aspirin does not maintain a 24-hour biological efficacy in type-2 diabetic patients. *Eur Heart J*. 2007; 28(suppl): 267.
18. Capodanno D, Patel A, Dharmashankar K, et al. Pharmacodynamic effects of different aspirin dosing regimens in type 2 diabetes mellitus patients with coronary artery disease. *Circ Cardiovasc Interv*. 2011; 4: 180–187.
19. European Guidelines on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. *Eur Heart J*. 2012; 33: 1635–1701.
20. Piepoli M, Hoes A, Agewal S, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*. 2016; 37: 2315–2381.
21. Halvorsen S, Andreotti F, Berg J, et al. Aspirin therapy in primary cardiovascular disease prevention: position paper of the ESC working group on thrombosis. *J Am Coll Cardiol*. 2014; 64: 319–327.
22. Bibbins-Domingo K. U.S. Preventive Services Task Force. Aspirin use for primary prevention of cardiovascular disease and colorectal cancer. *Ann Intern Med*. 2016; 164: 836–845.

**Prof. MUDr. Vasil Hricák, PhD., MFSC, FESC**

Oddelenie akútnej kardiológie,  
NÚSCH, a. s.

Pod Krásnou hôrkou 1, 833 48 Bratislava 37  
vasil.hricak@nusch.sk

