

## ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ REVIEW

# Η θέση της ασπιρίνης στην πρωτογενή πρόληψη της καρδιαγγειακής νόσου σε άτομα με σακχαρώδη διαβήτη

Είναι γνωστό ότι οι ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη έχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακών νοσημάτων σε σύγκριση με τους μη διαβητικούς. Παρ' όλο που ο προστατευτικός ρόλος της ασπιρίνης στη δευτερογενή πρόληψη των καρδιαγγειακών συμβαμάτων σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη είναι αποδεδειγμένος, ο ρόλος της στην πρωτογενή πρόληψη δεν είναι σαφής από τα αποτελέσματα μεγάλων κλινικών μελετών και μετα-αναλύσεων. Οι παρατηρούμενες διαφορές μπορούν να εξηγηθούν από τις διαφορές μεταξύ των διαφορετικών καρδιαγγειακών παραγόντων κινδύνου, τις περιόδους παρακολούθησης, την ηλικία και το φύλο των υπό μελέτη πληθυσμών. Πρόσφατα, τα αποτελέσματα της κλινικής δοκιμής ASCEND σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη έδειξαν καρδιαγγειακό όφελος της ασπιρίνης για πρωτογενή πρόληψη, με αυξημένο ωστόσο αιμορραγικό κίνδυνο, που μπορεί να υπερβαίνει το παρατηρούμενο καρδιαγγειακό όφελος. Επομένως, οι πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες συνιστούν τη χρήση της για την πρωτογενή πρόληψη σε ασθενείς με και χωρίς σακχαρώδη διαβήτη υπό συγκεκριμένους όρους. Τέλος, ο σκοπός του παρόντος άρθρου είναι να γίνει μια σύνοψη της υπάρχουσας βιβλιογραφίας σχετικά με τον ρόλο της ασπιρίνης στην πρωτογενή πρόληψη καρδιαγγειακών νοσημάτων σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη.

### 1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Είναι γνωστό ότι ο σακχαρώδης διαβήτης (ΣΔ) έχει αποκτήσει διαστάσεις επιδημίας, προσβάλλοντας 285 εκατομμύρια ενήλικες παγκοσμίως<sup>1</sup> και συσχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο νοσηρότητας και θνησιμότητας, καθώς και με κακή ποιότητα ζωής.<sup>2</sup> Επί πλέον, ο ΣΔ συνιστά μείζονα παράγοντα κινδύνου για καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνησιμότητα.<sup>3</sup> Ο αυξημένος κίνδυνος καρδιαγγειακής νόσου σε ασθενείς με ΣΔ είναι γνωστός από τη δεκαετία του 1970, όταν οι μελέτες Rochester Epidemiologic Project και Framingham Heart Study έδειξαν για πρώτη φορά ότι οι ασθενείς με ΣΔ έχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου (ΟΕΜ), αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου (ΑΕΕ) και περιφερικής αρτηριακής νόσου (ΠΑΝ) σε σύγκριση με τους ασθενείς χωρίς ΣΔ.<sup>4,5</sup>

Ο ρόλος της ασπιρίνης στη δευτερογενή πρόληψη του ΟΕΜ, του ΑΕΕ ή του παροδικού ισχαιμικού ΑΕΕ είναι αποδεδειγμένος.<sup>6</sup> Ωστόσο, η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της ασπιρίνης στην πρωτογενή πρόληψη βρισκόταν υπό μελέτη μέχρι την ανακοίνωση των αποτελε-

σμάτων μεγάλων τυχαίοποιημένων κλινικών μελετών τόσο στον γενικό πληθυσμό όσο και σε ασθενείς με ΣΔ και σε ηλικιωμένους ασθενείς.<sup>7-10</sup> Οι μελέτες ARRIVE (Aspirin to Reduce Risk of Initial Vascular Events),<sup>7</sup> ASCEND (A Study of Cardiovascular Events in Diabetes)<sup>8</sup> και ASPREE (Aspirin in Reducing Events in the Elderly)<sup>9,10</sup> πρόσθεσαν περισσότερα δεδομένα στο υπάρχον ερώτημα, αποδεικνύοντας την ουδέτερη επίδραση της ασπιρίνης στην πρόληψη των καρδιαγγειακών νοσημάτων, με εξαίρεση τους ασθενείς με ΣΔ, όπου παρατηρήθηκε όφελος, με αυξημένο, ωστόσο, αιμορραγικό κίνδυνο.

Σκοπός του παρόντος άρθρου είναι η σύνοψη της υπάρχουσας βιβλιογραφίας σχετικά με τον ρόλο της ασπιρίνης στην πρωτογενή πρόληψη καρδιαγγειακών νοσημάτων σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη.

### 2. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΔΟΚΙΜΕΣ ΠΡΩΤΟΓΕΝΟΥΣ ΠΡΟΛΗΨΗΣ ΜΕ ΤΗ ΧΡΗΣΗ ΑΣΠΙΡΙΝΗΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ

Υπήρξαν αρκετές μελέτες που ανέλυσαν τον ρόλο

ΑΡΧΕΙΑ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ 2022, 39(1):17-23  
ARCHIVES OF HELLENIC MEDICINE 2022, 39(1):17-23

Γ. Αθανασάκης,  
Α.Κ. Παπαζαφειροπούλου

Α΄ Παθολογική Κλινική  
και Διαβητολογικό Κέντρο,  
«Τζάνειο» Γενικό Νοσοκομείο Πειραιά,  
Πειραιάς

Aspirin in the primary prevention  
of cardiovascular disease in  
diabetes mellitus

Abstract at the end of the article

#### Λέξεις ευρητηρίου

Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο  
Ασπιρίνη  
Καρδιαγγειακή νόσος  
Οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου  
Πρωτογενής καρδιαγγειακή  
πρόληψη  
Σακχαρώδης διαβήτης

Υποβλήθηκε 12.3.2021

Εγκρίθηκε 22.3.2021

της ασπιρίνης στην πρωτογενή πρόληψη καρδιαγγειακής νόσου σε ασθενείς με ΣΔ πριν από την ανακοίνωση των αποτελεσμάτων της κλινικής δοκιμής ASCEND.<sup>11-15</sup> Παρά την έλλειψη σαφούς οφέλους, η ασπιρίνη χρησιμοποιήθηκε για την πρωτογενή πρόληψη της καρδιαγγειακής νόσου σε ασθενείς με ΣΔ και μόνο τα αποτελέσματα από τις τρεις πρόσφατα δημοσιευμένες μελέτες ήλθαν να αμφισβητήσουν τον ρόλο της ασπιρίνης στην πρωτογενή πρόληψη σε ασθενείς με ΣΔ (πίν. 1).

Η μελέτη ETDRS (Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study) εξέτασε την αποτελεσματικότητα της ασπιρίνης έναντι εικονικού φαρμάκου (placebo) σε ασθενείς με ΣΔ τύπου 1 ή τύπου 2 και αμφιβληστροειδοπάθεια.<sup>11</sup> Όσον αφορά στα χαρακτηριστικά των ασθενών κατά την κατάταξή τους στη μελέτη, πρέπει να αναφερθεί ότι περίπου το 49% των συμμετεχόντων είχαν ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου, με ποσοστό <10% να έχει ιστορικό προηγούμενου OEM ή ΑΕΕ. Τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν όφελος από τη χρήση της ασπιρίνης. Οι ασθενείς που έλαβαν ασπιρίνη είχαν χαμηλότερο κίνδυνο εμφάνισης μη θανατηφόρου ή

θανατηφόρου OEM (σχετικός κίνδυνος: 0,85, 95% διάστημα εμπιστοσύνης [ΔΕ]: 0,73–1) σε σύγκριση με τους ασθενείς που έλαβαν placebo. Η συγκεκριμένη μελέτη κατέδειξε ιδιαίτερα υποσχόμενα αποτελέσματα από τη χρήση της ασπιρίνης σε έναν πληθυσμό, όπως οι ασθενείς με ΣΔ, που χαρακτηρίζεται από αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου.

Στη μελέτη JPAD (Japanese Primary Prevention of Atherosclerosis with Aspirin for Diabetes) συμμετείχαν 2.539 ασθενείς με ΣΔ τύπου 2 και έλαβαν είτε χαμηλή δόση ασπιρίνης είτε placebo, με μέσο χρόνο παρακολούθησης 4,4 έτη. Η μελέτη είχε ως σύνθετο καταληκτικό σημείο τα σοβαρά αγγειακά συμβάματα, τη στηθάγχη, το αιμορραγικό ΑΕΕ, παθήσεις της αορτής, τις περιφερικές αρτηριακές νόσους και τα παροδικά ισχαιμικά ΑΕΕ.<sup>12</sup> Η μελέτη JPAD δεν έδειξε κάποια διαφορά στην πρωτογενή έκβαση ή στη θνητότητα μεταξύ των δύο ομάδων ελέγχου: 68 ασθενείς στην ομάδα ελέγχου με ασπιρίνη (1,36 ανά 100 ανθρωπο-έτη) και 86 στην ομάδα ελέγχου χωρίς ασπιρίνη (1,7 ανά 100 ανθρωπο-έτη) (σχετικός κίνδυνος: 0,80, 95% ΔΕ: 0,58–1,10, p=0,16).

**Πίνακας 1.** Χαρακτηριστικά ασθενών στις περιλαμβανόμενες μελέτες, καρδιαγγειακός θάνατος και οποιαδήποτε μείζονα αιμορραγία με ασπιρίνη έναντι ομάδας ελέγχου.

Μελέτη (έτος)	Ασπιρίνη/ ομάδα ελέγχου (n)	Πληθυσμός ασθενών	Εκτιμώμενος καρδιαγγειακός κίνδυνος 10 ετών	Μέση παρακολούθηση (έτη)	Καρδιαγγειακός θάνατος Σχετικός κίνδυνος (95% διάστημα εμπιστοσύνης)	Οποιαδήποτε μείζονα αιμορραγία Σχετικός κίνδυνος (95% διάστημα εμπιστοσύνης)
<i>Η χρήση της ασπιρίνης σε μελέτες πρωτογενούς πρόληψης ασθενών με σακχαρώδη διαβήτη</i>						
ETDRS (1992)	1.856/1.855	Ηλικία 18–70 έτη και ΣΔ και διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια	40,8	5	0,89 (0,76, 1,04)	–
JPAD 2 (2017)	7.220/7.224	Ηλικία 60–85 έτη και ΑΥ, ΣΔ ή δυσλιπιδαιμία	7,8	10,3	0,94 (0,44, 1,99)	0,74 (0,34, 1,61)*
POPADAD (2008)	638/638	Ηλικία >40 έτη και ΣΔ και ασυμπτωματική ΠΑΝ με ABI ≤0,99	25,3	6,7	1,23 (0,80, 1,89)	–
ASCEND (2018)	7.740/7.740	Ηλικία >40 έτη και ΣΔ	10,2	7,4	0,91 (0,75, 1,10)	1,28 (1,09, 1,51)
<i>Η χρήση της ασπιρίνης σε μελέτες πρωτογενούς πρόληψης ασθενών χωρίς σακχαρώδη διαβήτη</i>						
ARRIVE (2018)	6.270/6.276	Άρρενες >55 ετών και 2–4 ΚΑ παράγοντες κινδύνου, θήλειες >60 ετών και 3–4 ΚΑ παράγοντες κινδύνου	6,9	5	0,98 (0,62, 1,52)	2,72 (1,14, 6,46)
ASPREE (2018)	9.525/9.589	Ηλικία ≥70 έτη (≥65 έτη, μαύρης και ισπανικής φυλής στις ΗΠΑ)	8,2	4,7	0,82 (0,62, 1,08)	1,37 (1,17, 1,60)

\* Ενδοκράνια αιμορραγία

ABI: Ankle brachial index (κνημοβραχιόνιος δείκτης), ΚΑ: Καρδιαγγειακός, ΣΔ: Σακχαρώδης διαβήτης, ΑΥ: Αρτηριακή υπέρταση, ΠΑΝ: Περιφερική αρτηριακή νόσος, ΗΠΑ: Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής

Επί πλέον, η επέκταση της JPAD, η μελέτη JPAD2, με μέσο χρόνο παρακολούθησης τα 10,3 έτη, έδειξε αυξημένο κίνδυνο γαστρεντερικής αιμορραγίας σε ασθενείς που έλαβαν ασπιρίνη, χωρίς κάποια διαφορετική έκβαση στα καρδιαγγειακά συμβάματα.<sup>13</sup> Οι μελέτες JPAD και JPAD2 δεν ανέδειξαν κάποιο επί πλέον όφελος από τη χρήση της ασπιρίνης στην πρωτογενή πρόληψη ασθενών με ΣΔ, με κόστος όμως να παραμένει αυξημένος ο κίνδυνος για αιμορραγία πεπτικού.

Η μελέτη POPADAD (Prevention of Progression of Arterial Disease and Diabetes) συμπεριέλαβε 1.276 ασθενείς με ΣΔ, ελεύθερο καρδιαγγειακό ιστορικό και κνημοβραχιόνιο δείκτη, έναν δείκτη της παρουσίας ΠΑΝ, <0,99. Ο στόχος της μελέτης ήταν να εξεταστεί αν η χρήση 100 mg ασπιρίνης ή και αντιοξειδωτικών είχε κάποιο ευνοϊκό όφελος στην πρωτογενή πρόληψη της καρδιαγγειακής νόσου.<sup>14</sup> Ωστόσο, σε συμφωνία με τις μελέτες JPAD και JPAD2, μετά από ένα μέσο χρόνο παρακολούθησης 6 ετών δεν υπήρχαν σημαντικές διαφορές όσον αφορά στον θάνατο από καρδιαγγειακά νοσήματα ή ΑΕΕ μεταξύ των δύο ομάδων ελέγχου.

Μετα-ανάλυση του Αμερικανικού Κολλεγίου Καρδιολογίας,<sup>15</sup> βασισμένη στα αποτελέσματα των παραπάνω κλινικών μελετών, έδειξε σαφώς ότι η χρήση της ασπιρίνης δεν είχε κάποιο αποτέλεσμα στη μείωση των καρδιαγγειακών νοσημάτων (σχετικός κίνδυνος: 0,91, 95% ΔΕ: 0,79–1,05). Η χρήση της ασπιρίνης μπορεί να μειώσει τον κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου σε έναν μέτριο βαθμό. Ωστόσο, το μέγεθος του πραγματικού αποτελέσματος είναι δύσκολο να καθοριστεί, δεδομένης της έλλειψης αρκετών γεγονότων στις μελέτες πρωτογενούς πρόληψης.

Πιο πρόσφατα, η μελέτη ASCEND, μια μεγάλη προοπτική τυχαίοποιημένη κλινική μελέτη, εξέτασε τις επιδράσεις της ασπιρίνης στην πρωτογενή πρόληψη ασθενών με ΣΔ. Η μελέτη ASCEND συμπεριέλαβε 15.480 ασθενείς από το Ηνωμένο Βασίλειο και τους τυχαίοποίησε ώστε να λάβουν είτε ασπιρίνη σε 100 mg ημερήσια δόση είτε placebo.<sup>8</sup> Οι ασθενείς συμμετείχαν, αν είχαν διάγνωση οποιουδήποτε τύπου ΣΔ, χωρίς όμως ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου. Περίπου το 63% των συμμετεχόντων ήταν λευκοί άρρενες, με μέση ηλικία τα 63 έτη και μέση τιμή γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης 7,2%. Στατίνη λάμβανε το 75% περίπου των ασθενών, με το 36% των συμμετεχόντων να αναφέρουν χρήση ασπιρίνης πριν από την έναρξή τους στη μελέτη. Ποσοστό <15% των ασθενών ανέφεραν τη χρήση αναστολέων αντλίας πρωτονίων και >80% των ασθενών είχαν μέτριο προς χαμηλό καρδιαγγειακό κίνδυνο κατά την έναρξή τους στη μελέτη. Η πρωτογενής έκβαση περιλάμβανε το πρώτο σοβαρό αγγειακό επεισόδιο (π.χ. OEM, ΑΕΕ ή παροδικό ισχαιμικό ΑΕΕ ή θάνατος από οποιαδήποτε αγγειακή

αιτία, αποκλείοντας οποιαδήποτε ενδοκράνια αιμορραγία). Η πρωτογενής έκβαση ασφάλειας ήταν το πρώτο μείζον αιμορραγικό επεισόδιο (π.χ. ενδοκράνια αιμορραγία, απειλητικό για την όραση αιμορραγικό επεισόδιο του οφθαλμού, αιμορραγία πεπτικού ή άλλη σοβαρή αιμορραγία). Στις δευτερογενείς εκβάσεις περιλαμβανόταν ο καρκίνος του γαστρεντερικού σωλήνα.

Κατά τη διάρκεια ενός μέσου χρόνου παρακολούθησης 7,4 ετών, σοβαρά αγγειακά επεισόδια συνέβησαν σε σημαντικά χαμηλότερο ποσοστό συμμετεχόντων στην ομάδα ελέγχου με ασπιρίνη σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου με placebo (8,5% έναντι 9,6%, αντίστοιχα, σχετικός κίνδυνος: 0,88, 95% ΔΕ: 0,79–0,97, p=0,01). Αντίθετα, μείζονα αιμορραγικά επεισόδια συνέβησαν σε ποσοστό 4,1% στην ομάδα ελέγχου με ασπιρίνη, σε σύγκριση με το 3,2% στην ομάδα ελέγχου με placebo (σχετικός κίνδυνος: 1,29, 95% ΔΕ: 1,09–1,52, p=0,003), με τις περισσότερες περιπτώσεις να αφορούν σε αιμορραγία γαστρεντερικού σωλήνα και σε άλλες εξωκρανιακές αιμορραγίες. Δεν υπήρχαν σημαντικές διαφορές μεταξύ της ομάδας ελέγχου με ασπιρίνη και της ομάδας ελέγχου με placebo στην εμφάνιση καρκίνου του πεπτικού σωλήνα (2% έναντι 2%, αντίστοιχα) ή σε όλους τους τύπους καρκίνου (11,6% έναντι 11,5%). Επομένως, τα αποτελέσματα της μελέτης ASCEND έδειξαν ότι το απόλυτο όφελος από τη χρήση της ασπιρίνης αντισταθμιζόταν σε μεγάλο βαθμό από τον αιμορραγικό κίνδυνο.<sup>8</sup>

Υπάρχουν μερικοί μείζονες περιορισμοί όσον αφορά στην αξιοποίηση των αποτελεσμάτων της μελέτης. Αρχικά, οι συμμετέχοντες στην ASCEND είχαν καλά ρυθμισμένο ΣΔ και ήταν ηλικίας >60 ετών, πληθυσμός που είναι γνωστό ότι βρίσκεται σε αυξημένο αιμορραγικό κίνδυνο. Άλλος περιορισμός είναι ότι περίπου οι μισοί ασθενείς της μελέτης διέκοψαν την ασπιρίνη πριν από την ολοκλήρωση της μελέτης, γεγονός που μπορεί εν μέρει να εξηγήσει το πρώιμο όφελος της χρήσης ασπιρίνης.<sup>8</sup> Τέλος, παρά τις διάφορες κατευθυντήριες οδηγίες που προτείνουν τη χρήση του ACC ή του ASCVD risk score για την ταξινόμηση του καρδιαγγειακού κινδύνου, στη μελέτη ASCEND χρησιμοποιήθηκε το CVD risk score από το οποίο έλειπαν ορισμένοι παράγοντες κινδύνου, όπως η ηλικία, το φύλο, το κάπνισμα και η διάρκεια του ΣΔ. Τέλος, σημαντικό εύρημα στη μελέτη ASCEND ήταν ότι η πλειοψηφία των θανάτων σε ασθενείς με ΣΔ ήταν μη αγγειακής αιτιολογίας.<sup>8</sup> Το εν λόγω εύρημα δείχνει ότι οι στατίνες, η αντιυπερτασική αγωγή και πιθανόν νεότεροι αντιδιαβητικοί παράγοντες προστατεύουν τους ασθενείς με ΣΔ από τις επιβλαβείς συνέπειες της καρδιαγγειακής νόσου.

Γενικά, τα διαφορετικά ευρήματα όσον αφορά στον ρόλο της ασπιρίνης στην πρωτογενή πρόληψη καρδιαγγειακής

νόσου μπορούν μερικώς να εξηγηθούν από τις διαφορές στα πρωτογενή καταληκτικά σημεία των μελετών, από το γεγονός ότι μερικές μελέτες περιόρισαν τον ορισμό του καρδιαγγειακού θανάτου σε σύνθετο θανατηφόρο OEM ή θανατηφόρο ΑΕΕ, ενώ άλλες συμπεριέλαβαν άλλες αιτίες (π.χ. αιφνίδιος καρδιακός θάνατος και καρδιακή ανεπάρκεια), από τα διαφορετικά χαρακτηριστικά του υπό μελέτη πληθυσμού (διαφορές στην ηλικία και στο φύλο, στον προϋπάρχοντα καρδιαγγειακό κίνδυνο) και από τη διάρκεια του χρόνου παρακολούθησης (follow-up) των ασθενών (πίν. 1).

### 3. ΜΕΛΕΤΕΣ ΧΡΗΣΗΣ ΑΣΠΙΡΙΝΗΣ ΣΤΗΝ ΠΡΩΤΟΓΕΝΗ ΠΡΟΛΗΨΗ ΑΣΘΕΝΩΝ ΧΩΡΙΣ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ

Όχι μόνο σε ασθενείς με ΣΔ, αλλά και στον γενικό πληθυσμό η χρήση της ασπιρίνης στην πρωτογενή πρόληψη καρδιαγγειακής νόσου παραμένει αμφιλεγόμενη. Για να απαντηθεί το παραπάνω ερώτημα, δύο μεγάλες τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες, στον γενικό πληθυσμό και στους ηλικιωμένους, πραγματοποιήθηκαν και τα αποτελέσματά τους δημοσιεύτηκαν πρόσφατα (πίν. 1).<sup>7,9,10</sup>

Η ARRIVE ήταν μια τυχαιοποιημένη, διπλά-τυφλή, ελεγχόμενη με placebo, πολυκεντρική μελέτη που εκπονήθηκε σε 7 χώρες και συμπεριέλαβε ασθενείς με μέτριο καρδιαγγειακό κίνδυνο. Οι ασθενείς με υψηλό κίνδυνο αιμορραγίας πεπτικού ή άλλες αιμορραγικές διαταραχές ή ΣΔ αποκλείστηκαν από τη μελέτη. Το πρωτογενές καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας της μελέτης ARRIVE ήταν το σύνθετο αποτέλεσμα του χρόνου στην πρώτη εμφάνιση καρδιαγγειακού θανάτου, OEM, ασταθούς στηθάγχης, ΑΕΕ ή παροδικού ισχαιμικού ΑΕΕ, ενώ καταληκτικά σημεία ασφάλειας ήταν κυρίως τα αιμορραγικά επεισόδια.<sup>7</sup>

Συνολικά, 12.546 ασθενείς συμπεριλήφθησαν και τυχαία ταξινομήθηκαν να λάβουν ασπιρίνη ή placebo με διάμεση παρακολούθηση 60 μηνών. Το πρωτογενές καταληκτικό σημείο συνέβη στο 4,29% των ασθενών της ομάδας ελέγχου με ασπιρίνη έναντι του 4,48% των ασθενών της ομάδας ελέγχου με placebo (σχετικός κίνδυνος: 0,96, 95% ΔΕ: 0,81–1,13,  $p=0,6038$ ). Επεισόδια αιμορραγίας πεπτικού συνέβησαν στο 0,97% των ασθενών της ομάδας με ασπιρίνη έναντι 0,46% των ασθενών της ομάδας ελέγχου με placebo (σχετικός κίνδυνος: 2,11, 95% ΔΕ: 1,36–3,28,  $p=0,0007$ ). Η αναλογία της τελικής έκβασης σοβαρών δυσμενών συμβαμάτων ήταν παρόμοια στις δύο ομάδες ελέγχου (20,19% στην ομάδα με ασπιρίνη έναντι 20,89% στην ομάδα ελέγχου με placebo). Συνολικά, καταγράφηκαν 321 θάνατοι στον πληθυσμό (2,55% των ασθενών στην ομάδα με ασπιρίνη έναντι 2,57% των ασθενών στην ομάδα ελέγχου με placebo). Οι ερευνητές κατέληξαν ότι

η αναλογία επεισοδίων ήταν πολύ χαμηλότερη από την αναμενόμενη, που πιθανόν αντανάκλα τις ταυτόχρονες στρατηγικές διαχείρισης παραγόντων κινδύνου, κάνοντας τη μελέτη περισσότερο αντιπροσωπευτική του πληθυσμού χαμηλού κινδύνου. Επομένως, ο ρόλος της ασπιρίνης στην πρωτογενή πρόληψη μεταξύ των ασθενών μετρίου κινδύνου δεν μπόρεσε να καθορισθεί.<sup>7</sup>

Συγχρόνως, η πρωτογενής ανάλυση της μελέτης ASPREE έδειξε ότι η καθημερινή χρήση ασπιρίνης δεν έδειξε κάποιο όφελος όσον αφορά στο πρωτογενές καταληκτικό σημείο της επιβίωσης χωρίς αναπηρία μεταξύ των μεγαλύτερων ενηλίκων. Αντίθετα, μια μεγαλύτερη αριθμητικά αναλογία δευτερογενούς καταληκτικού σημείου θανάτου από οποιαδήποτε αιτιολογία παρατηρήθηκε στους ασθενείς με ασπιρίνη σε σύγκριση με τους ασθενείς με placebo.<sup>9,10</sup> Η μελέτη ASPREE συμπεριέλαβε κατοίκους της κοινότητας στην Αυστραλία και στις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής που ήταν ηλικίας  $\geq 70$  ετών και δεν είχαν κατά την ένταξή τους καρδιαγγειακή νόσο, άνοια ή αναπηρία. Από τους 19.114 ασθενείς που συμμετείχαν, οι 9.525 τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν ασπιρίνη και οι 9.589 τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν placebo. Ένας συνολικός αριθμός 1.052 θανάτων συνέβη σε ένα διάμεσο χρονικό διάστημα 4,7 ετών. Ο κίνδυνος θανάτου από οποιαδήποτε αιτιολογία ήταν 12,7 θάνατοι ανά 1.000 ανθρωπο-έτη στην ομάδα με ασπιρίνη και 11,1 θάνατοι ανά 1.000 ανθρωπο-έτη στην ομάδα ελέγχου με placebo (σχετικός κίνδυνος: 1,14, 95% ΔΕ: 1,01–1,29). Ο καρκίνος ήταν ο κύριος συντελεστής στην υψηλότερη θνητότητα στην ομάδα ελέγχου με ασπιρίνη, υπεύθυνος για 1,6 περισσότερους θανάτους ανά 1.000 ανθρωπο-έτη. Θάνατοι σχετιζόμενοι με καρκίνο συνέβησαν περίπου στο 3,1% των συμμετεχόντων στην ομάδα με ασπιρίνη και στο 2,3% των συμμετεχόντων στην ομάδα ελέγχου με placebo (σχετικός κίνδυνος: 1,31, 95% ΔΕ: 1,10–1,56). Τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν υψηλότερη θνητότητα όλων των αιτιών μεταξύ των σχετικά υγιών μεγαλύτερων ενηλίκων που έλαβαν ασπιρίνη σε σύγκριση με εκείνους που έλαβαν placebo. Η παρατηρούμενη υψηλότερη θνητότητα όλων των αιτιών αποδόθηκε κυρίως σε θάνατο οφειλόμενο σε καρκίνο.<sup>9,10</sup>

Δύο συστηματικές ανασκοπήσεις και μετα-αναλύσεις, περιλαμβανομένων προηγούμενων μελετών με τη χρήση ασπιρίνης για την πρωτογενή πρόληψη καρδιαγγειακών νοσημάτων, καθώς και των μελετών ASCEND, ARRIVE και ASPREE, δημοσιεύτηκαν πρόσφατα με αμφιλεγόμενα αποτελέσματα. Η πρώτη περιλάμβανε τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες όπου συμμετείχαν τουλάχιστον 1.000 άτομα χωρίς γνωστό ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου και με μέση παρακολούθηση τουλάχιστον 12 μηνών και συνέκριναν τη χρήση ασπιρίνης και τη μη χρήση ασπιρίνης (placebo ή καθόλου θεραπεία). Χρησιμοποιήθηκαν τα δεδομένα 13 μελετών



στις οποίες συμμετείχαν 164.225 άτομα. Η διάμεση ηλικία των συμμετεχόντων στις μελέτες ήταν τα 62 έτη, το 47% ήταν άρρενες και το 19% είχε ΣΔ. Η χρήση της ασπιρίνης συσχετίστηκε με σημαντικές μειώσεις στη σύνθετη καρδιαγγειακή έκβαση σε σύγκριση με τη μη χρήση ασπιρίνης (σχετικός κίνδυνος: 0,89, 95% ΔΕ: 0,84–0,95). Η μείωση του απόλυτου κινδύνου ήταν 0,38% (95% ΔΕ: 0,20–0,55). Η χρήση της ασπιρίνης συσχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο μείζονων αιμορραγικών επεισοδίων σε σύγκριση με τη μη χρήση της (σχετικός κίνδυνος: 1,43, 95% ΔΕ: 1,30–1,56), ενώ η αύξηση του απόλυτου κινδύνου ήταν 0,47% (95% ΔΕ: 0,34–0,62).<sup>16</sup> Τα αποτελέσματα των παραπάνω μετα-αναλύσεων έδειξαν ότι η χρήση της ασπιρίνης σε άτομα χωρίς καρδιαγγειακή νόσο συσχετίστηκε με χαμηλότερο κίνδυνο καρδιαγγειακών συμβαμάτων και με μεγαλύτερο κίνδυνο μείζονος αιμορραγίας.

Μια άλλη μετα-ανάλυση περιλάμβανε συνολικά 15 τυχαίοι-οποιημένες κλινικές μελέτες με 165.502 συμμετέχοντες. Σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου, η ασπιρίνη συσχετίστηκε με παρόμοιο κίνδυνο θανάτου όλων των αιτιών (σχετικός κίνδυνος: 0,97, 95% ΔΕ: 0,93–1,01), καρδιαγγειακού θανάτου (σχετικός κίνδυνος: 0,93, 95% ΔΕ: 0,86–1), και μη καρδιαγγειακού θανάτου (σχετικός κίνδυνος: 0,98, 95% ΔΕ: 0,92–1,05), αλλά με μικρότερο κίνδυνο μη θανατηφόρου ΟΕΜ (σχετικός κίνδυνος: 0,82, 95% ΔΕ: 0,72–0,94), παροδικού ισχαιμικού ΑΕΕ (σχετικός κίνδυνος: 0,79, 95% ΔΕ: 0,71–0,89) και ισχαιμικού ΑΕΕ (σχετικός κίνδυνος: 0,87, 95% ΔΕ: 0,79–0,95). Η ασπιρίνη συσχετίστηκε με υψηλότερο κίνδυνο μείζονος αιμορραγίας (σχετικός κίνδυνος: 1,5, 95% ΔΕ: 1,33–1,69), ενδοκράνιας αιμορραγίας (σχετικός κίνδυνος: 1,32, 95% ΔΕ: 1,12–1,55) και μείζονος αιμορραγίας του γαστρεντερικού σωλήνα (σχετικός κίνδυνος: 1,52, 95% ΔΕ: 1,34–1,73), με παρόμοιες συχνότητες θανατηφόρου αιμορραγίας (σχετικός κίνδυνος: 1,09, 95% ΔΕ: 0,78–1,55) σε σύγκριση με τις ομάδες ελέγχου. Οι συνολικοί θάνατοι οφειλόμενοι σε καρκίνο και οι σχετιζόμενοι με καρκίνο ήταν παρόμοιοι σε αριθμό στις δύο ομάδες κατά τη διάρκεια της περιόδου παρακολούθησης της μελέτης. Οι συγγραφείς συμπέραναν ότι η χρήση της ασπιρίνης στην πρωτογενή πρόληψη μειώνει τα μη θανατηφόρα ισχαιμικά συμβάματα, αλλά αυξάνει σημαντικά τα μη θανατηφόρα αιμορραγικά επεισόδια.<sup>17</sup>

#### 4. ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΦΑΡΜΟΓΗ ΤΩΝ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΩΝ ΤΩΝ ΤΥΧΑΙΟΠΟΙΗΜΕΝΩΝ ΚΛΙΝΙΚΩΝ ΔΟΚΙΜΩΝ

Η παρατηρούμενη μέτρια μείωση των καρδιαγγειακών συμβαμάτων ή η έλλειψη οφέλους με τη χρήση της ασπιρίνης στις πρόσφατες τυχαίοι-οποιημένες κλινικές δοκιμές<sup>7–10</sup> υποδεικνύει τον ενδεχόμενο ρόλο άλλων στρατηγικών πρωτογενούς πρόληψης, όπως η τακτική άσκηση και τα

πρότυπα υγιεινής διατροφής, τα οφέλη από τις στρατηγικές έναντι της καρδιαγγειακής νόσου, η θεραπεία με στατίνες και η αντιυπερταστική αγωγή. Ειδικότερα, σε ασθενείς με ΣΔ τα εν λόγω αμφιλεγόμενα αποτελέσματα δημιουργούν αβεβαιότητα σχετικά με το ποιοι ασθενείς ωφελούνται από τη θεραπεία με ασπιρίνη και δεν βλάπτονται. Ωστόσο, σε ασθενείς με ΣΔ, η θεραπευτική επιλογή της χρήσης ή μη ασπιρίνης για την πρωτογενή πρόληψη καρδιαγγειακής νόσου βασίζεται στην επιλογή εκείνων των ασθενών που βρίσκονται σε αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο, με συννοσηρότητες όπως δυσλιπιδαιμία, αρτηριακή υπέρταση και μικρολευκωματινουργία. Ένας άλλος τρόπος, στον οποίο δίνεται έμφαση από τις πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες, είναι η συζήτηση με τον ασθενή για τους πιθανούς κινδύνους και τα δυνητικά οφέλη ώστε η απόφαση να ληφθεί από τον ίδιο. Αυτό αντανάκλαται από τις κατευθυντήριες οδηγίες του Αμερικανικού Κολλεγίου Καρδιολογίας και της Αμερικανικής Διαβητολογικής Εταιρείας,<sup>18,19</sup> που προτείνουν ότι η ασπιρίνη μπορεί να χρησιμοποιηθεί από ασθενείς αυξημένου καρδιαγγειακού κινδύνου, αλλά χωρίς αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας.

Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες της Αμερικανικής Ένωσης Καρδιολογίας, η χορήγηση χαμηλής δόσης ασπιρίνης προτείνεται μόνο σε ασθενείς ηλικίας 40–70 ετών που βρίσκονται σε αυξημένο αθηροσκληρωτικό καρδιαγγειακό κίνδυνο, αλλά χωρίς αυξημένο αιμορραγικό κίνδυνο. Οι παραπάνω κατευθυντήριες οδηγίες δεν χρησιμοποιούν κάποια συγκεκριμένη βαθμολόγηση (score) υπολογισμού κινδύνου για τη λήψη απόφασης στη χορήγηση ασπιρίνης, καθώς αναγνωρίζεται ότι υπερεκτιμούν την πραγματική συχνότητα αθηροσκληρωτικής καρδιαγγειακής νόσου.<sup>18</sup> Επί πλέον, αντανάκλωντας τα αποτελέσματα της μελέτης ASPREE, οι κατευθυντήριες οδηγίες της Αμερικανικής Ένωσης Καρδιολογίας τοποθετούνται κατά της χορήγησης ασπιρίνης σε ενήλικες >70 ετών και σε ενήλικες μεταξύ 40–70 ετών που βρίσκονται σε αυξημένο αιμορραγικό κίνδυνο, ανεξάρτητα από τον αθηροσκληρωτικό καρδιαγγειακό κίνδυνο. Σε συμφωνία, η Αμερικανική Διαβητολογική Εταιρεία προτείνει τη χρήση ασπιρίνης για την πρωτογενή πρόληψη σε ενήλικες ≥50 ετών με ΣΔ που βρίσκονται σε αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο αλλά χαμηλό αιμορραγικό κίνδυνο. Αντίθετα, δεν προτείνει τη χορήγηση ασπιρίνης σε ασθενείς με ΣΔ ηλικίας >70 ετών, καθώς ο κίνδυνος αιμορραγίας φαίνεται να είναι μεγαλύτερος από το καρδιαγγειακό όφελος στη συγκεκριμένη ηλικιακή ομάδα.<sup>19</sup>

#### 5. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Συμπερασματικά, τα αποτελέσματα της μελέτης ASCEND σε ασθενείς με ΣΔ κατέγραψαν καρδιαγγειακό όφελος από

τη χρήση της ασπιρίνης για την πρωτογενή πρόληψη, αλλά με αυξημένο αιμορραγικό κίνδυνο, που μπορεί να υπερνικά το παρατηρούμενο καρδιαγγειακό όφελος. Συνεπώς, οι πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες προτείνουν τη χρήση της για την πρωτογενή πρόληψη ασθενών με ΣΔ με τουλάχιστον έναν επιπρόσθετο καρδιαγγειακό παράγοντα κινδύνου, όπως υπέρταση και δυσλιπιδαιμία, ηλικία <70 ετών και χωρίς ένδειξη αυξημένου αιμορραγικού κινδύνου.

Επομένως, εργαλεία για βελτιωμένη ταξινόμηση κινδύνου στη νέα εποχή της χρήσης ασπιρίνης, καθώς και ο

κατάλληλος έλεγχος παραγόντων κινδύνου, όπως υπέρταση και δυσλιπιδαιμία σε ασθενείς με ΣΔ, είναι απαραίτητα. Τελικά, σύμφωνα με τις πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες, ο καλύτερος τρόπος χρήσης της ασπιρίνης για την πρωτογενή πρόληψη καρδιαγγειακών νοσημάτων σε ασθενείς με ΣΔ είναι η συζήτηση ατομικών κινδύνων και ωφέλειας, καθώς και η λήψη σύμφωνων αποφάσεων. Επακόλουθα, η απόφαση για τη χρήση ασπιρίνης σχετικά με την πρωτογενή πρόληψη μπορεί να ληφθεί σε ατομικό επίπεδο με βάση την αξιολόγηση κινδύνου έναντι οφέλους.

## ABSTRACT

### Aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease in diabetes mellitus

G. ATHANASAKIS, A. PAPAZAFIROPOULOU

First Department of Internal Medicine and Diabetes Center, "Tzaneio" General Hospital of Piraeus, Piraeus, Greece

*Archives of Hellenic Medicine 2022, 39(1):17–23*

It is well established that people with diabetes mellitus (DM) are at increased risk of cardiovascular disease compared with those without DM. Although the protective role of aspirin in secondary prevention is well documented, its role in the primary prevention of cardiovascular disease in people with DM is unclear, even after publication of the results of major clinical trials and meta-analyses. The observed discrepancies may be explained in part by the differences between the study populations in terms of the background cardiovascular risks, age and gender, and the follow-up periods. Recently, the results of the ASCEND (A Study of Cardiovascular Events in People with Diabetes) trial in people with DM documented the cardiovascular benefit of aspirin for primary prevention, but with an increased risk of bleeding that might outweigh the observed cardiovascular benefit. The current guidelines, therefore, recommend its use for primary prevention in people with and without DM under specific circumstances. This review summarizes the current literature on the place of aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease in people with DM.

**Key words:** Aspirin, Cardiovascular disease, Diabetes mellitus, Myocardial infarction, Primary cardiovascular prevention, Stroke

## Βιβλιογραφία

1. ANONYMOUS. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) group. *Lancet* 1998, 352:854–865
2. SHAW JE, SICREE RA, ZIMMET PZ. Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030. *Diabetes Res Clin Pract* 2010, 87:4–14
3. TURNBULL F, NEAL B, ALGERT C, CHALMERS J, CHAPMAN N, CUTLER J ET AL. Effects of different blood pressure-lowering regimens on major cardiovascular events in individuals with and without diabetes mellitus: Results of prospectively designed overviews of randomized trials. *Arch Intern Med* 2005, 165:1410–1419
4. PALUMBO PJ, ELVEBACK LR, CHU CP, CONNOLLY DC, KURLAND LT. Diabetes mellitus: Incidence, prevalence, survivorship, and causes of death in Rochester, Minnesota, 1945–1970. *Diabetes* 1976, 25:566–573
5. KANNEL WB, MCGEE DL. Diabetes and glucose tolerance as risk factors for cardiovascular disease: The Framingham study. *Diabetes Care* 1979, 2:120–126
6. PIEPOLI MF, HOES AW, AGEWALL S, ALBUS C, BROTONS C, CATA-PANO AL ET AL. 2016 European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J* 2016, 37:2315–2381
7. GAZIANO JM, BROTONS C, COPPOLECCHIA R, CRICELLI C, DARIUS H, GORELICK PB ET AL. Use of aspirin to reduce risk of initial vascular events in patients at moderate risk of cardiovascular disease (ARRIVE): A randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2018, 392:1036–1046

8. ASCEND STUDY COLLABORATIVE GROUP, BOWMAN L, MAFHAM M, WALLENDZSUS K, STEVENS W, BUCK G J ET AL. Effects of aspirin for primary prevention in persons with diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2018, 379:1529–1539
9. McNEIL JJ, NELSON MR, WOODS RL, LOCKERY JE, WOLFER, REID CM ET AL. Effect of aspirin on all-cause mortality in the healthy elderly. *N Engl J Med* 2018, 379:1519–1528
10. McNEIL JJ, WOLFER, WOODS RL, TONKIN AM, DONNAN GA, NELSON MR ET AL. Effect of aspirin on cardiovascular events and bleeding in the healthy elderly. *N Engl J Med* 2018, 379:1509–1518
11. ANONYMOUS. 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
12. OGAWA H, NAKAYAMA M, MORIMOTO T, UEMURA S, KANAUCHI M, DOI N ET AL. Low-dose aspirin for primary prevention of atherosclerotic events in patients with type 2 diabetes: A randomized controlled trial. *JAMA* 2008, 300:2134–2141
13. SAITO Y, OKADA S, OGAWA H, SOEJIMA H, SAKUMA M, NAKAYAMA M ET AL. Low-dose aspirin for primary prevention of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus: 10-year follow-up of a randomized controlled trial. *Circulation* 2017, 135:659–670
14. BELCH J, McCUIISH A, CAMPBELL I, COBBE S, TAYLOR R, PRESCOTT R 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. *Br Med J* 2008, 337:a1840
15. PIGNONE M, ALBERTS MJ, COLWELL JA, CUSHMAN M, INZUCCHI SE, MUKHERJEE D 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
16. ZHENG SL, RODDICK AJ. Association of aspirin use for primary prevention with cardiovascular events and bleeding events: A systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2019, 321:277–287
17. ABDELAZIZ HK, SAAD M, POTHINENI NVK, MEGALY M, POTLURI R, SALEH M ET AL. Aspirin for primary prevention of cardiovascular events. *J Am Coll Cardiol* 2019, 73:2915–2929
18. ARNETT DK, BLUMENTHAL RS, ALBERT MA, BUROKER AB, GOLDBERGER ZD, HAHN EJ ET AL. 2019 ACC/AHA guideline on the primary prevention of cardiovascular disease: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 2019, 140:e596–e646
19. AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. 10. Cardiovascular disease and risk management: Standards of medical care in diabetes – 2019. *Diabetes Care* 2019, 42(Suppl 1):S103–S123

Corresponding author:

A. Papazafiropoulou, 1 Zanni & Afentouli street, 185 36 Pireus, Greece  
e-mail: pathan@ath.forthnet.gr

.....