

MILLOIN TARVITAAN ASAa tyypin 2 diabeteksen hoidossa?

Verihiutaleiden toimintaa estävillä lääkkeillä pyritään vähentämään tyypin 2 diabetesta sairastavien valtimotautitapahtumia. Sekundaaripreventiossa ASAn asema on vakiintunut. Primaaripreventiossa ASA ei kuulu kaikkien lääkitykseen, vaan on mietittävä valtimotapahtuman riskin suuruutta. Tärkein ASAn käyttöön liittyvä haitta on suolistoverenvuodot.

Tyyppin 2 diabetekseen liittyy diabetesta sairastamattomiin verrattuna 2–4-kertainen riski kuolla kardiovaskulaarisairauden komplikaatioihin. Riski on suurentunut sekä miehillä että naisilla. Keskeinen tapahtuma on valtimoiden kovettuminen ja tromboosin eli verisuonitukoksen syntyminen (Davi ja Patrone 1997). Verihiutaleiden toimintaa estämällä voidaan vaikuttaa tromboosin syntyyn.

Diabetesta sairastavien verihiutaleet reagoivat koeputkiolosuhteissa moniin ulkoisiin tekijöihin terveiden verihiutaleita hanakammin. Diabeetikoilla verihiutaleiden reaktiiviteetti ja aggregaatio-ominaisuudet riippuvat vallitsevasta sokeritasosta ja aterian jälkeisistä sokerihuipuista (Santilli ym. 2010). Tromboksaanin lisääntynyt tuotanto on keskeinen mekanismi. Tromboksaani lisää voimakkaasti vasokonstriktiota eli verisuonten supistumista ja verihiutaleiden aggregaatiota eli kokkaroitumista.

ASA estää tromboksaanin synnyn verihiutaleessa

Asetyylisalisyylihappo (acetylsalicylic acid, ASA) estää tromboksaanin synteesiä asetyloimalla syklo-oksyge-

naasia (COX-1). Pienten ASA-annosten on osoitettu vähentävän valtimonkovettumatautiin sairastuneiden kardiovaskulaaritapahtumia (niin sanottu sekundaaripreventio) niin naisilla kuin miehilläkin. Meta-analyysit ja tuoreemmat tutkimukset viittaavat siihen, että primaaripreventiossa verisuonitapahtumia estävät tulokset ovat vaatimattomampia (**taulukko 1**).

Salisyylaatti on yksi vanhimmista tunnetuista kasviuuteperäisistä lääkkeistä (Jack 1997). Tietämys sen vaikutusmekanismeista ja lääkkeellisistä ominaisuuksista on edelleen puutteellista. Salisyylaatin asetylointi toi markkinoille synteettisen, jo yli 100-vuotiaan aspiriinin, josta tuli käytetyin ja myydyin särkylääke (Jack 1997) sekä tulehduskipulääkkeiden (non-steroidal anti-inflammatory drug, NSAID) prototyyppi.

Salisyylaatti, kuten myös sen asetyloitu versio, vaikuttaa säryn ja verihiutaleiden lisäksi tulehdusreaktioon, insuliiniherkkyyteen ja verensokerin tasoon (Yuan ym. 2001). Uusimmat havainnot liittyvät aspiriinin paksusuolisyöpää ehkäisevään ominaisuuteen (Cook ym. 2013). Aspiriinin merkittävimmät ongelmat liittyvät verenvuotoihin erityisesti suolistossa.

Aterotromboosin suhteen aspiriinilla on kyky inaktivoida hiutaleiden COX-1-aktiiviteettiä irreversiibelisti (palautumattomasti). ASAn vaikutus tromboksaanin syntyyn kestää koko verihiutaleen elinajan (n. 7–10 vrk). Erityisesti tyyppin 2 diabeetikoita koskevaa tutkimustietoa aiheesta on melko vähän. Käytettävä annos ja annostelutiheys perustuvat tutkimuksiin diabetesta sairastamattomilla (Pignone ym. 2010). Niin sanotusta ASA-resistenssistä hyperglykeemisissä tiloissa ei ole varmaa tietoa.

Yleisimmät hoitosuosituksukset kertovat ASA-annokseksi tyyppin 2 diabeetikoille saman kuin diabetesta sai-

rastamattomille, ja kerran päivässä otettava annos vaihtelee 75 mg:n ja 160 mg:n välillä (Rydén ym. 2013). Annostelutiheys saattaa olla riittämätön tyyppin 2 diabeetikoille, joilla verihiutaleiden uusiutumisenopeus on lisääntynyt (Rocca ym. 2012).

ASAA sekundaaripreventioon tyyppin 2 diabeetikoille

Useissa tutkimuksissa on osoitettu, että ASA vähentää valtimonkovettumatautiin sairastuneiden kardiovaskulaaritapahtumia keskimäärin neljänneksen. Tämän

Taulukko 1. Diabeetikoiden antitromboottinen hoito verihiutaleiden toimintaa estävillä lääkkeillä (muokattu Rydén ym. 2013). Näytönaste: A on vahvin. Suositustaso: 1 on vahvin.

Suositus	Näytönaste	Suosituksitaso
Primaaripreventio: diabetes ja matala kardiovaskulaaririski, ASAA ei suositella	A	3
Primaaripreventio: korkea kardiovaskulaaririski (> 10 %:n riski seuraavien 10 vuoden aikana), ASAA suositellaan yksilöllisen harkinnan perusteella	C	2
Sekundaaripreventio: ASA 75–160 mg/vrk	A	1
Sekundaaripreventio, ASA-allergia: klopidooreeli 75 mg/vrk	B	1
Diabetes, akuutti koronaarioireyhtymä: <ul style="list-style-type: none"> • P2Y12-reseptorin salpaaja (klopidooreeli tai prasugreeli) 1 vuoden ajan tapahtumasta • jos pallolaajennus: prasugreeli tai tikagrelori 	A	1

ASA eli asetyyliisilyihappo vähentää verisuonten supistumista ja verihiutaleiden kokkaroitumista estämällä tromboksaanin synteesiä.



vuoksi ASAA suositellaan sekundaaripreventiossa, kun potilaalla on ollut sydäninfarkti, hänelle on tehty verisuonitoimenpide tai hänellä on ollut iskeeminen aivoverenkiertohäiriö tai jalkaiskemä (**taulukko 2**).

Yksi laajimmista tutkimuksista on Antiplatelet Trialists' Collaboration. Siinä osoitettiin ASAlla saavutettavan hyödyn olevan samansuuruinen oireista kardiovaskulaarisairautta potevilla riippumatta siitä, sairastivatko he diabetesta. Tutkimuksessa oli noin 4 500 diabetespotilasta (Antiplatelet Trialists' Collaboration 1994).

ASA ja primaaripreventio tyypin 2 diabeetikoilla

Suurin muutos suosituksissa ASAn käytöstä diabetekseen liittyvän kardiovaskulaarisairastuvuuden vähentämiseen on tapahtunut primaaripreventiossa. Sekundaaripreventiosta johdetut hyödyt eivät ehkä pidä laajemmin paikkaansa, vaan ASAn erityisesti suolistovuotoa lisäävät haitat nollaavat hyödyt.

Primaaripreventiotutkimusten meta-analyysissä kardiovaskulaaritapahtumia voitiin vähentää 9 % ja aivoverenkiertotapahtumia 15 %. Näistä kumpikaan ei ollut merkitsevä vähentyminen (Pignone ym. 2010). Tutkimuksissa oli kaikkiaan 11 787 diabetespotilasta.

Primaaripreventioiden meta-analyysissä havaittiin verenvuotojen lisääntyvän 55 % pääasiassa suolistossa riippumatta diabetestilanteesta (Baigent ym. 2009). Tämä tulos ehkä edustaa ASAn käyttäjien suotuisinta osaa, sillä tutkimuksista oli suljettu pois suurentuneen suolistovuotoriskin potilaat ja ikäihmisiä oli melko vähän. Tämän perusteella tuoreissa ESC/EASD-suosituksissa (European Society of Cardiology, European Association for the Study of Diabetes) otettiin hiukan jyrkempi kanta ASAn käyttöön primaaripreventiossa (Rydén ym. 2013) kuin Pohjois-Amerikan suosituksissa (ADA 2013).

Primaaripreventioon ASAA suositellaan vain silloin, kun valtimotautitapahtuman riski on suuri (**taulukko 2**). Erityisen varovainen on oltava niiden potilaiden kohdalla, joilla on suolistovuotoriski. ■

Kirjallisuutta

- ADA. *Standards of medical care in diabetes – 2013*. *Diabetes Care* 2013; 36 (Suppl): S11–S66.
- Antiplatelet Trialists' Collaboration. *Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy: Prevention of death, myocardial infarction and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients*. *BMJ* 1994; 308: 81–106.
- Baigent C, ym. *Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials*. *Lancet* 2009; 373: 1849–60.
- Cook NR, ym. *Alternate-day, low-dose aspirin and cancer risk: long-term observational follow-up of a randomized trial*. *Ann Intern Med* 2013; 159: 77–85.
- Davi G, Patrono C. *Platelet activation and atherothrombosis*. *N Engl J Med* 2007; 357: 2482–94.
- Jack DB. *One hundred years of aspirin*. *Lancet* 1997; 350: 437–9.
- Pignone M, ym. *Aspirin for primary prevention of cardiovascular events in people with diabetes*. *Diabetes Care* 2010; 33: 1395–402.
- Rocca B, ym. *The recovery of platelet cyclooxygenase activity explains interindividual variability in responsiveness to low-dose aspirin in patients with and without diabetes*. *J Thromb Haemost* 2012; 10: 1220–30.
- Rydén L, ym. *ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD*. *Eur Heart J* 2013; 34: 3035–87.
- Santilli F, ym. *Postprandial hyperglycemia is a determinant of platelet activation in early type 2 diabetes mellitus*. *J Thromb Haemost* 2010; 8: 828–37.
- Yuan M, ym. *Reversal of obesity- and diet-induced insulin resistance with salicylates or targeted disruption of Ikkbeta*. *Science* 2001; 293: 1673–7.

Taulukko 2. ASA tyypin 2 diabetespotilailla (muokattu ADA 2013).

1. ASAn käyttöä sekundaaripreventiossa suositellaan, kun potilaalla on ollut sydäninfarkti, hänelle on tehty verisuonitoimenpide tai hänellä on ollut iskeeminen aivoverenkiertohäiriö tai jalkaiskemä. Annos on 75–160 mg päivässä kerta-annoksena.
2. ASAn käyttöä primaaripreventiossa suositellaan, kun valtimotapahtumariski on suuri eli yli 10 % seuraavien 10 vuoden aikana. Tämä sisältää suurimman osan yli 50-vuotiaista miehistä ja yli 60-vuotiaista naisista, joilla on lisäksi vähintään yksi suuri riskitekijä (sukuhistoria, koholla oleva verenpaine, tupakointi, dyslipidemia tai albuminuria).
3. ASAA ei pidä käyttää pienen (< 5 %:n riski seuraavien 10 vuoden aikana) valtimotapahtumariskin potilaille. Jos riski on 5–10 %, käytetään kliinistä harkintaa.
4. ASA-allergisille tulee harkita klopidogreelin käyttöä kohtien 1 ja 2 tilanteissa.
5. Akuutin koronaarisyndrooman jälkeen käytetään ASAn ja klopidogreelin yhdistelmähoitoa vuoden ajan.