proLékaře.cz | 29.3.2024

Antiagregačná liečba v prevencii aterosklerózy u diabetikov

Antiplatelet therapy for prevention of atherosclerosis in patients with diabetes

Matej Samoš

I. interná klinika JLF UK a UNM, Martin

✉ **doc. MUDr. Matej Samoš, PhD.** | matej.samos@uniba.sk | www.unm.sk

Doručené do redakcie 17. 3. 2021
Prijaté po recenzii 12. 4. 2021

Abstrakt
Diabetes mellitus 2. typu (DM2T) je silný nezávislý rizikový faktor aterotrombotických cievnych príhod. V súčasnosti nie sú pochybnosti o jednoznačnom benefite podávania modernej protidoštičkovej liečby v sekundárnej prevencii týchto príhod. Podávanie protidoštičkovej liečby v primárnej prevencii u pacientov s DM2T však naďalej ostáva kontroverzné, nakoľko doteraz nie je dostupný jednoznačný dôkaz o jej globálnom benefite. Tento článok sumarizuje súčasne dostupné poznatky z klinických štúdii o použití antiagregačnej liečby v primárnej prevencii aterosklerózy a aterotrombózy u pacientov s DM2T.

Kľúčové slová: antiagregačná liečba – aspirín – ateroskleróza – diabetes mellitus (DM)

Abstract
Type 2 diabetes mellitus (T2D) is a strong and independent risk factor of atherothrombotic vascular events. Recently, there are no doubts regarding the benefit of modern antiplatelet therapy in the secondary prevention of these events. However, the use of antiplatelets in primary prevention in patients with T2D remains controversial, as there is no clear evidence of its global benefit. This article reviews currently available data from clinical studies on the use of antiplatelet therapy in primary prevention of atherosclerosis and atherothrombosis in patients with T2D.

Key words: antiplatelet therapy – aspirin – atherosclerosis – diabetes mellitus

Úvod

Diabetes mellitus 2. typu (DM2T) je silný nezávislý rizikový faktor koronárnej choroby srdca, vrátane jej akútnych foriem. V súčasnosti nie sú pochybnosti o jednoznačnom benefite podávania modernej protidoštičkovej (antiagregačnej) liečby v sekundárnej prevencii akútnych aterotrombotických príhod u pacientov s diabetes mellitus (DM) [1]. Tento článok sumarizuje súčasne dostupné poznatky z klinických štúdii o použití antiagregačnej liečby v primárnej prevencii aterosklerózy a aterotrombózy u pacientov s DM.

Protidoštičkové lieky a ich úloha v primárnej prevencii aterotrombotických príhod

Kyselina acetylsalicylová (AcetylSalicylic Acid – ASA) ireverzibilne inhibuje cyklooxygenázu 1 (COX-1), čo vedie k zníženiu tvorby tromboxánu A2 a indukuje funkčnú permanentnú inhibíciu trombocytov. ASA podávaná v dávke 75–100 mg denne (v niektorých krajinách v dávke 325 mg denne) je najčastejšie používaným liekom v prevencii (primárnej a aj sekundárnej) aterotrombotických vaskulárnych príhod. K nežiaducim účinkom dlhodobej liečby patrí okrem krvácania najmä riziko vzniku vredových gastrointestinálnych lézií, riziko alergických reakcií a zhoršenia priebehu asthma bronchiale u senzitívnych jedincov (aspirínom indukovaná asthma bronchiale) a určité riziko (aj keď relatívne malé) poškodenia obličiek [2].

Klopidogrel je tienopyridínový antagonista (blokátor) receptorov P2Y12 ADP (ADPRB), ktorý sa po aktívnej biotransformácii ireverzibilne viaže na receptor P2Y12 ADP, čo vedie k následnému zrušeniu ADP-signálnej dráhy a inhibícii aktivácie trombocytov. Podáva sa v jednej dennej dávke 75 mg (zvyčajne po úvodnej nasýcovacej dávke 300–600 mg). Klopidogrel sa metabolizuje na aktívny metabolit v pečeni procesmi, ktoré sú dependentné na izoenzýmoch CYP, vrátane CYP 3A4 a CYP 2C19. Absorpcia klopidogrelu je navyše regulovaná glykoproteínom P, zvýšená expresia a funkcia tohto glykoproteínu môže ovplyvniť biologickú dostupnosť liekov, ktoré sú jeho substrátom. Z vyššie uvedeného vyplýva, že účin-

proLékaře.cz | 29.3.2024

nosť tvorby aktívneho metabolitu sa môže u jednotlivcov široko líšiť a je ovplyvnená viacerými faktormi, ako je vek, DM, renálna insuficiencia, genetickými variáciami a liekovými interakciami, ktoré zasahujú funkciu glykoproteínu P a CYP 2C19. Dlhodobá liečba klopidogrelom je zvyčajne veľmi dobre tolerovaná, k nežiaducim účinkom patria najmä krvácavé komplikácie. Klopidogrel sa môže použiť v primárnej prevencii aterotrombotických príhod u pacientov, ktorí netolerujú aspirín [2].

Dipyridamol je inhibítor transportu nukleozidov a inhibítor fosfodiesterázy 3 (PDE3). Dipyridamol inhibuje vychytávanie adenozínu erytrocytmi, trombocytmi a endotelovými bunkami. Inhibícia predstavuje až 80 % vo svojom maxime a vyskytuje sa v závislosti od terapeutických koncentrácií (0,5–2 µg/ml). Následne zvýšená koncentrácia adenozínu lokálne účinkuje na A2-receptore krvnej doštičky, stimuluje jej adenylátcyklázu, a tým zvyšuje koncentrácie cyklického adenozínmonofosfátu (cAMP) v krvných doštičkách, čo vedie k inhibícii ich funkcie. V súčasnosti je na Slovensku dostupný len v kombinovanom preparáte s ASA (v dávkovaní 200 mg aspirínu a 25 mg dipyridamolu) a môže byť indikovaný v sekundárnej prevencii mozgových aterotrombotických príhod (tranzitórneho ischemického ataku a cievnej mozgovej príhody), v monoterapii môže byť zvážený ako protidoštičkový liek v primárnej prevencii aterotrombotických príhod. K najčastejším nežiaducim reakciám po podaní dipyridamolu patria krvácavé komplikácie, bolesti hlavy, závraty a gastrointestinálne ťažkosti, ako je dyspepsia, hnačka, nauzea a bolesť brucha [2].

Cilostazol je selektívny inhibítor PDE3 (fosfodiesteráza). Inhibícia PDE3 vedie k zvýšeniu intracelulárnej koncentrácie cAMP v trombocyte, a tým k inhibícii jeho funkcie. Podáva sa v dávke 100 mg 2-krát denne. K najčastejším nežiaducim reakciám liečby patrí krvácanie, bolesť hlavy, hnačky, abnormálna stolica a kašeľ. Cilostazol je na Slovensku indikovaný na symptomatickú liečbu pacientov s klaudikačnou formou periférneho arteriálneho ochorenia (aterosklerózy) dolných končatín, avšak v niektorých krajinách (najmä v Ázii) sa používa aj v primárnej a sekundárnej prevencii ostatných aterotrombotických príhod [2].

Prasugrel je ireverzibilný tienopyridínový ADPRB. Prasugrel vyžaduje na vytvorenie aktívneho metabolitu dva procesy metabolickej transformácie. Prvá premena vyžaduje len plazmatické esterázy, druhá premena je v pečeni mediovaná enzýmami cytochrómu P450 (CYP). Použitie prasugrelu zabezpečuje rýchlejšiu a konzistentnejšiu inhibíciu funkcie trombocytov v porovnaní s klopidogrelom. Odpoveď na podanie prasugrelu sa nezdá byť signifikantne ovplyvnená inhibítormi CYP, vrátane inhibítorov protónovej pumpy, stratou funkcie génu pre CYP 2C19, či znížením funkcie glykoproteínu P. Prasugrel je indikovaný v liečbe pacientov s akútnym koronárnym syndrómom podstupujúcich koronárne intervencie a v sekundárnej prevencii ďalších aterotrombotických príhod u týchto pacientov po dobu 12 mesiacov od akútnej príhody. Z uvedeného vyplýva, že prasugrel nie je indikovaný v primárnej prevencii aterotrombotických príhod. Podáva sa v dávke 10 mg denne (zvyčajne po úvodnej nasýcovacej dávke 60 mg). Liečba prasugrelom je kontraindikovaná u pacientov s anamnézou cievnej mozgovej príhody (aj ischemickej), pacientov starších ako 75 rokov, u pacientov s nízkou telesnou hmotnosťou (< 60 kg) a u pacientov, ktorí nepodstupujú koronárnu intervenciu. Najčastejším nežiaducim účinkom liečby sú krvácavé príhody [2].

Tikagrelor patrí do novej chemickej skupiny cyklopentyltriazolpyrimidínov, je perorálny reverzibilný ADPRB s plazmatickým polčasom okolo 12 hodín. Ide o aktívny metabolit, pričom miera inhibície ADP-receptorov po jeho podaní je determinovaná jeho plazmatickou koncentráciou. Podobne ako u prasugrelu, jeho podanie vykazuje rýchlejší nástup účinku a má konzistentnejší účinok na inhibíciu funkcie trombocytov v porovnaní s podaním klopidogrelu, navyše jeho kratší polčas zabezpečí aj rýchlejšie odznenie účinku s následným rýchlejším ukončením inhibície trombocytov. Tikagrelor zvyšuje koncentráciu liekov metabolizovaných cestou CYP 3A a zároveň už stredne silné inhibítory CYP 3A, ako je napr. diltiazem, môžu zvýšiť koncentrácie a znížiť rýchlosť ústupu antiagregačnej aktivity tikagreloru. Tikagrelor sa podáva v dávke 90 (prvých 12 mesiacov) alebo 60 mg 2-krát denne (zvyčajne po úvodnej nasýcovacej dávke 180 mg). Využíva sa v liečbe akútnych koronárnych syndrómov a v sekundárnej prevencii týchto príhod po dobu do 12 mesiacov od vzniku príhody. Na základe výsledkov recentnej štúdie PEGASUS – TIMI 54 [3] môže byť v dávke 60 mg 2-krát denne podávaný aj v dlhodobej sekundárnej prevencii aterotrombotických príhod u jedincov s vysokým ischemickým rizikom (a zároveň nízkym rizikom krvácania). Tikagrelor nie je indikovaný v primárnej prevencii aterotrombotických príhod. K najčastejším nežiaducim účinkom patria krvácivé príhody a pocit dýchavice [2].

Ďalšie potentné protidoštičkové lieky s parenterálnou cestou podania, ako je **kangrelor** alebo **antagonisty glykoproteínových receptorov IIb/IIIa**, sa používajú len v liečbe akútnych aterotrombotických cievnych príhod, ich podanie v preventívnych indikáciách nie je indikované.

Kyselina acetylsalicylová v primárnej prevencii aterotrombotických príhod u diabetikov

Prvé údaje o možnom využití aspirínu v prevencii kardiovaskulárnych (KV) príhod u pacientov s DM priniesla štúdia ETDRS (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study) publikovaná v roku 1992 [4]. Do tejto multicentrickej štúdie bolo v rokoch 1980–1985 zaradených celkovo 3 711 pacientov s DM, ktorí boli randomizovaní k liečbe aspirínom (325 mg denne) alebo k podaniu placeba. Pacienti liečení aspirínom mali nižšie riziko úmrtia a vzniku fatálneho a nefatálneho infarktu myokardu (IM) v porovnaní s pacientmi, ktorým bolo podané placebo.

proLékaře.cz | 29.3.2024

V nasledujúcom projekte publikovanom v roku 2001 de Gaetano et al [5] skúmali využitie ASA (a vitamínu E) v primárnej prevencii KV-príhod u jedincov majúcich aspoň 1 rizikový faktor týchto príhod (hypertenziu, dyslipoproteinémiu, DM, obezitu, pozitívnu rodinnú anamnézu alebo vyšší vek). Do štúdie bolo celkovo zaradených 4 495 pacientov, DM malo 17 % z nich. Aspirín bol v tejto štúdii podávaný v dávke 100 mg denne. Podanie aspirínu v tejto štúdii signifikantne znížilo výskyt kombinovaného cieľového ukazovateľa (úmrtie z KV-príčin, nefatálny IM a CMP), ako aj výskyt úmrtí z KV-príčin. Bezpečnostný profil liečby aspirínom bol hodnotený ako akceptovateľný (napriek skutočnosti, že bol v štúdii zachytený signifikantne vyšší výskyt nefatálnych príhod súvisiacich s krvácaním). Na druhej strane subanalýza výsledkov u pacientov s DM [6] poukázala na skutočnosť, že primárna prevencia KV-príhod pomocou ASA bola menej efektívna práve v skupine pacientov s DM (v porovnaní s jedincami majúcimi iné rizikové faktory). V skupine pacientov s DM bola pozorovaná len nesignifikantná redukcia primárneho cieľového ukazovateľa a úmrtí z KV-príčin. Gaede et al [7] následne v štúdii zameranej na cielenú intenzívnu modifikovanú prevenciu ovplyvniteľných rizikových faktorov KV-príhod (hyperglykémie, hypertenzie, dyslipoproteinémie, mikroalbuminémie a podaním ASA) u pacientov s DM preukázali, že boli v tejto štúdii schopní redukovať riziko KV- a mikrovaskulárnych komplikácií o 50 %. Do tejto štúdie však bolo zaradených len 160 pacientov s DM a v štúdii nebolo prítomné rameno s podaním ASA ako jedinej intervencie. Metaanalýza dovtedy publikovaných randomizovaných štúdií s aspirínom (celkovo 9 štúdií) v prevencií KV-príhod, zameraná na overenie účinnosti ASA v primárnej prevencii KV-príhod u pacientov s DM publikovaná v roku 2009 naznačila, že efekt podania ASA v primárnej prevencii KV-príhod je porovnateľný u pacientov s DM oproti pacientom bez DM [8].

Na druhej strane, postupne s rastúcimi skúsenosťami pribúdali aj správy o nedostatočnom benefite podania ASA v primárnej prevencii KV-príhod práve v skupine pacientov s DM. Leung et al v longitudinálnej observačnej štúdií u pacientov s DM2T v Číne pozorovali, že liečba ASA bola asociovaná s paradoxne zvýšeným rizikom týchto príhod (2,2-násobne vyšším) a bola spojená s vyšším rizikom gastrointestinálneho krvácania [9]. Na uvedenú skutočnosť poukázala aj ďalšia metaanalýza 6 štúdií zahrňujúcich 7 374 pacientov s DM bez predchádzajúcej anamnézy KV-ochorení (KVO), ktorá nepreukázala benefit podávania ASA v zmysle ovplyvnenia celkovej mortality, rizika závažných KV-príhod a IM. Autori tejto metaanalýzy však zároveň konštatovali, že dovtedy existujúce štúdie zahrnuté do ich analýzy boli limitované nízkym počtom pacientov a nízkym výskytom nežiaducich KV-príhod [10]. Analýza databázy 28 067 starších (> 66 rokov) jedincov s DM bez predchádzajúceho KVO [11] preukázala, že liečba ASA neviedla k signifikantnej redukcii rizika vzniku IM, naopak bola spojená so signifikantne vyšším rizikom vzniku gastrointestinálneho krvácania. Významné pozorovania v súvislosti s účinnosťou a bezpečnosťou podania ASA v primárnej prevencii KV-príhod u pacientov s DM priniesla randomizovaná klinická štúdia ASCEND (A Study of Cardiovascular Events in Diabetes). V tejto štúdii bolo randomizovaných celkovo 15 480 pacientov s DM bez predchádzajúceho KVO k liečbe ASA (v dávke 100 mg denne) alebo k podaniu placeba, priemerná dĺžka sledovania pacientov v štúdii bola 7,4 roka. Počas obdobia sledovania viedla liečba ASA k signifikantnej redukcii rizika KV-príhod (8,5 % vs 9,6 %; p = 0,01). Na druhej strane však táto liečba zároveň viedla k signifikantne vyššiemu riziku vzniku závažného krvácania (4,1 % vs 3,2 %; p = 0,003), pričom najčastejšie bolo pozorované gastrointestinálne krvácanie. Autori štúdie záverom konštatovali, že napriek redukcii rizika nežiaducich cievnych príhod liečbou ASA, absolútny benefit tejto redukcie bol jednoznačne prevýšený zvýšeným rizikom krvácania [12]. Podobné výsledky prinieslo aj dlhodobé sledovanie pacientov zaradených do štúdie JPAD (Japanese Primary Prevention of Atherosclerosis with Aspirin for Diabetes) [13]. Do tejto štúdie boli zaradení pacienti s DM2T bez preexistujúceho KVO, ktorí boli randomizovaní k liečbe ASA (v dávke 81–100 mg denne). Dáta z dlhodobého sledovania (priemerne 10,3 roka) boli dostupné u 1 621 pacientov. V tejto skupine pacientov dlhodobá liečba ASA neviedla k redukcii KV-príhod a bola spojená so signifikantne vyšším rizikom (2,0 % vs 0,9 %; p = 0,03) gastrointestinálneho krvácania. Tieto pozorovania boli potvrdené aj v najnovšie publikovanej metaanalýze randomizovaných klinických štúdií zameraných na overenie účinnosti a bezpečnosti ASA v primárnej prevencii KV-príhod, ktorá analyzovala 27 595 pacientov zahrnutých do 7 klinických štúdií, pričom liečba ASA bola asociovaná so zvýšeným rizikom závažného krvácania, miernou redukciou závažných nežiaducich príhod (8% redukcia rizika týchto príhod) a neviedla k mortalitnému benefitu [14].

Odporúčania odborných spoločností [15,16] v súčasnosti plne zohľadňujú hore uvedené skutočnosti a neodporúčajú podávanie ASA v primárnej prevencii KV-príhod. Táto liečba sa môže zvážiť len u pacientov s DM, ktorí majú vysoké alebo veľmi vysoké riziko KV-príhod a zároveň nemajú jasné kontraindikácie liečby [16]. Otázkou zostáva, prečo primárna prevencia KV-príhod ASA nepriniesla očakávaný benefit. Za uvedenú skutočnosť je najskôr zodpovedné zvýšené riziko nežiaducich krvácaní (najmä gastrointestinálnych). Okrem zvýšeného rizika krvácania však môžu byť zodpovedné aj ďalšie faktory, ako je fenomén „aspirínovej rezistencie“ [17] či veľká komplexnosť patogenézy nežiaducich KV-príhod u jedincov s DM, ktorá okrem vyššej reaktivity trombocytov zahŕňa aj sekundárnu aterogénnu dyslipoproteinémiu, hypertenziu, subklinický zápal, mikrovaskulárnu dysfunkciu a difúzny typ aterosklerotického postihnutia [18].

proLékaře.cz | 29.3.2024

Klopidogrel a ďalšie protidoštičkové lieky v primárnej prevencii aterotrombotických príhod u diabetikov

V súčasnosti existujú len veľmi limitované údaje medicíny založenej na dôkazoch o použití klopidogrelu a ďalších dostupných perorálnych protidoštičkových liekov v primárnej prevencii aterotrombotických príhod u pacientov s DM. Jednou z mála štúdií, ktorá porovnávala účinnosť a bezpečnosť klopidogrelu oproti aspirínu v prevencii (avšak sekundárnej) ďalšej CMP u pacientov s DM, je post-hoc analýza štúdie Athens Stroke Outcome Project publikovaná Milionisom et al [19]. V tejto analýze autori hodnotili súbor 304 pacientov s DM po prvej nekardioembolickej CMP a hodnotili účinnosť dlhodobej liečby klopidogrelom oproti liečbe aspirínom v prevencii ďalších mozgových príhod počas 10-ročného obdobia klinického sledovania. 10-ročné prežívanie pacientov bolo lepšie v skupine užívajúcej klopidogrel (82,3 % vs 72,1 %, p = 0,027), liečba klopidogrelom tiež viedla k nižšiemu výskytu rekurentných CMP a kombinovaného klinického ukazovateľa nežiaducich KV-príhod. Okrem tejto práce a práce Lee et al [20] (ktorá však primárne skúmala efekt liečby cilostazolom a zahŕňala len malé množstvo pacientov liečených klopidogrelom ako kontrolnej skupiny) neexistuje v súčasnej relevantnej medicínskej literatúre žiadna iná prospektívna štúdia, ktorá by sa cielene zaoberala použitím klopidogrelu v primárnej prevencii aterotrombotických cievnych príhod u pacientov s DM, a teda táto klinická otázka ostáva otvorená pre ďalší výskum. V klinickej praxi však môžeme použitie klopidogrelu (ako alternatívy k liečbe aspirínom) v primárnej prevencii zvážiť u pacientov s DM, ktorí majú vysoké alebo veľmi vysoké riziko KV-príhod a zároveň nemajú jasné kontraindikácie protidoštičkovej liečby a ktorí netolerujú liečbu ASA [16].

Použitie cilostazolu v primárnej prevencii CMP u pacientov s DM a známym periférnym ochorením artérií dolných končatín retrospektívne analyzovali Lee et al [20] v súbore 931 pacientov. Autori práce porovnávali účinnosť liečby cilostazolom (327 pacientov) oproti liečbe ASA (479 pacientov) a liečbe klopidogrelom (39 pacientov), pričom zistili, že liečba cilostazolom bola účinnejšia ako liečba aspirínom a neviedla k vyššiemu riziku krvácania. Neexistuje však žiadna iná štúdia, ktorá by potvrdila tieto výsledky a poskytla tak dostatočný podklad medicíny založenej na dôkazoch pre úvahy o zaradení cilostazolu ako lieku pre primárnu prevenciu cievnych príhod u pacientov s DM. Ako už bolo spomenuté, použitie cilostazolu je v Slovenskej republike vyhradené na symptomatickú liečbu pacientov s klaudikačnou formou aterosklerózy dolných končatín, cilostazol teda nemá byť používaný pri primárnej prevencii cievnych príhod u pacientov s DM. Je nutné konštatovať, že v súčasnosti chýbajú údaje o účinnosti a bezpečnosti použitia dipyridamolu v primárnej prevencii cievnych príhod u pacientov s DM a ako už bolo spomenuté, nové potentné perorálne antagonisty P2Y12 ADP receptorov prasugrel a tikagrelor ostávajú rezervované pre liečbu akútnych koronárnych syndrómov a sekundárnu prevenciu aterotrombotických príhod u pacientov po prekonanom akútnom koronárnom syndróme.

Záver

Z horeuvedených údajov z dostupných klinických štúdií a ich metaanalýz vyplýva, že v súčasnosti nie je jednoznačný dôkaz o benefite paušálneho podávania protidoštičkovej liečby v primárnej prevencii aterotrombotických cievnych príhod u pacientov s DM, pričom možný benefit tejto liečby bol v dostupných klinických štúdiách prekonaný vyšším rizikom nežiaduceho krvácania. Protidoštičkovú liečbu v primárnej prevencii aterotrombózy však možno podľa súčasne platných odporúčaní zvážiť u pacientov s DM, ktorí majú vysoké alebo veľmi vysoké riziko KV-príhod a zároveň nemajú jasné kontraindikácie liečby.

Konflikt záujmu a prehlásenie o pôvodnosti práce

Autor článku nemá konflikt záujmu.

Literatúra

1. Samoš M, Fedor M, Kovář F et al. Type 2 Diabetes and ADP Receptor Blocker Therapy. J Diabetes Res 2016; 2016: 6760710. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1155/2016/6760710>.

2. Bolek T, Samoš M, Staško J et al. Antitrombotická liečba v kardiológii: akútny koronárny syndróm, fibrilácia predsiení, venózna tromboembolická choroba a diabetes mellitus. P + M: Turany 2020. ISBN 978–80–89694–73–0.

3. Bonaca MP, Bhatt DL, Cohen Met al. [PEGASUS-TIMI 54 Steering Committee and Investigators]. Long-term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction. N Engl J Med 2015; 372(19): 1791–1800. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa15008571800>.

4. [ETDRS Investigators]. Aspirin effects on mortality and morbidity in patients with diabetes mellitus. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report 14. JAMA 1992; 268(10): 1292–1300. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1001/jama.1992.03490100090033>.

5. de Gaetano G. [Collaborative Group of the Primary Prevention Project]. Low-dose aspirin and vitamin E in people at cardiovascular risk: a randomised trial in general practice. Collaborative Group of the Primary Prevention Project. Lancet 2001; 357(9250): 89–95. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/s0140–6736(00)03539-x>.

6. Sacco M, Pellegrini F, Roncaglioni MC et al. [PPP Collaborative Group]. 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 2003; 26(12): 3264–3272. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.2337/diacare.26.12.3264>.

7. Gaede P, Vedel P, Larsen N et al. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med 2003; 348(5): 383–393. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa021778>.

8. Calvin AD, Aggarwal NR, Murad MH et al. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis comparing patients with and without diabetes. Diabetes Care 2009; 32(12): 2300–2306. Dostupné z DOI: <http://doi 10.2337/dc09–1297>.

9. Leung WY, So WY, Stewart D et al. Lack of benefits for prevention of cardiovascular disease with aspirin therapy in type 2 diabetic patients – a longitudinal observational study. Cardiovasc Diabetol 2009; 8: 57. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/1475–2840–8-57>.

10. Younis N, Williams S, Ammori B et al. Role of aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease in diabetes mellitus: a meta-analysis. Expert Opin Pharmacother 2010; 11(9): 1459–1466. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1517/14656561003792538>.

proLékaře.cz | 29.3.2024

11. Sirois C, Moisan J, Poirier P et al. Myocardial infarction and gastro-intestinal bleeding risks associated with aspirin use among elderly individuals with type 2 diabetes. Ann Med 2014; 46(5): 335–340. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.3109/07853890.2014.902636>.

12. Bowman L, Mafham M, Wallendszus K et al. [ASCEND Study Collaborative Group]. Effects of Aspirin for Primary Prevention in Persons with Diabetes Mellitus. N Engl J Med 2018; 379(16): 1529–1539. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1804988>.

13. Saito Y, Okada S, Ogawa H et al. [JPAD Trial Investigators]. 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(7): 659–670. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.025760>.

14. Caldeira D, Alves M, David C et al. Aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease on diabetic patients: Systematic review and meta-analysis. Prim Care Diabetes 2020; 14(3): 213–221. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pcd.2019.11.004>.

15. Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA 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. J Am Coll Cardiol 2019; 74(10): e177-e232. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2019.03.010>.

16. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V et al. [ESC Scientific Document Group]. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. Eur Heart J 2020; 41(2): 255–323. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehz486>.

17. Paven E, Dillinger JG, Bal Dit Sollier C et al. Determinants of aspirin resistance in patients with type 2 diabetes. Diabetes Metab 2020; 46(5): 370–376. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.diabet.2019.11.002>.

18. Babel RA, Dandekar MP. A Review on Cellular and Molecular Mechanisms Linked to the Development of Diabetes Complications. Curr Diabetes Rev 2021; 17(4): 457–473. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.2174/1573399816666201103143818>.

19. Milionis H, Ntaios G, Papavasileiou V et al. Aspirin Versus Clopidogrel for Type 2 Diabetic Patients with First-Ever Noncardioembolic Acute Ischemic Stroke: Ten-Year Survival Data from the Athens Stroke Outcome Project. J Stroke Cerebrovasc Dis 2017; 26(12): 2769–2777. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2017.06.052>.

20. Lee WH, Chu CY, Hsu PC et al. Cilostazol for primary prevention of stroke in peripheral artery disease: a population-based longitudinal study in Taiwan. Thromb Res 2013; 132(2): 190–195. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.thromres.2013.01.036>.