

Kyselina acetylsalicylová. Aké je skutočné miesto jej použitia pri liečbe pacientov s diabetes mellitus?

Dukát A¹, Kriška M², Šimko F³, Rajec J¹

II. interná klinika LFUK a UN Bratislava, Slovenská republika

Dukat A, Kriška M, Šimko F, Rajec J. **Acetylsalicylic acid. Where is its real place in the therapy of patients with diabetes mellitus?** Cardiology Lett. 2011;20(3):221–225

Abstract. Type 2 diabetes mellitus is characterised by the presence of macrovascular and microvascular complications which are already present in the early stages of manifest disease. Clinically they lead to enhanced atherosclerosis and atherothrombosis (i.e. coronary heart disease, stroke, or peripheral arterial disease). Patients with type 2 diabetes mellitus have a 2 – 4 times greater risk of coronary artery disease and, with this disease but without myocardial infarction, have the same risk of repeated myocardial infarction, but without diabetes mellitus. The abnormal metabolic status that accompanies diabetes mellitus leads to abnormalities in endothelial and thrombocyte function. Changes in signalling pathways at cellular level and in the clinical status lead to higher incidence of cardiovascular events. The impact of pharmacotherapeutic prevention is often discussed and this question of the standard therapy of acetylsalicylic acid is presented in this paper. Tab. 1, Ref. 39, Online full text (Free, PDF) www.cardiology.sk

Key words: cardiovascular diseases – diabetes mellitus – acetylsalicylic acid

Dukát A, Kriška M, Šimko F, Rajec J. **Kyselina acetylsalicylová. Aké je skutočné miesto jej použitia pri liečbe pacientov s diabetes mellitus?** Cardiology Lett. 2011;20(3):221–225

Abstrakt. Diabetes mellitus 2. typu je charakterizovaný spolupritomnosťou makrovaskulárnych a mikrovaskulárnych komplikácií, ktoré sa prejavujú už vo včasnom štádiu manifestácie tohto ochorenia. Klinicky vedú k prejavom urýchlenej aterosklerózy a aterotrombózy (teda koronárnej choroby srdca, mozgovocievnej príhody, či periférnemu cievnemu ochoreniu). Pacienti s diabetes mellitus 2. typu majú 2 – 4-krát vyššie riziko koronárnej choroby srdca a s týmto ochorením, ale bez prekonania infarktu myokardu, majú rovnaké riziko opakovaného infarktu myokardu, ako pacienti po prekonanom infarkte myokardu, ale bez diabetes mellitus. Abnormálny metabolický stav, ktorý sprevádza diabetes mellitus, je potom zodpovedný za to, že je prítomná porucha funkcie endotelu a trombocytov. V dôsledku toho dochádza ku zmenám v signálnych cestách na bunkovej úrovni a v klinike to má svoj následok vo forme vyššieho výskytu kardiovaskulárnych príhod. Prínosy farmakoterapeutickej prevencie sú predmetom častých diskusií a na problém preventívneho podávania štandardných dávok kyseliny acetylsalicylovej poukazuje prezentovaná práca. Tab. 1, Lit. 39, Online full text (Free, PDF) www.cardiology.sk

Kľúčové slová: kardiovaskulárne ochorenia – diabetes mellitus – kyselina acetylsalicylová

Za posledných 50 rokov mnoho štúdií jasne preukázalo mnoho zmien vo funkcii trombocytov u pacientov s diabetes mellitus (1). V štúdiách in vitro sa jasne identifikovala aj ich kauzálna príčina – je to chronicky trvajúca hyperglykémia (2). Táto spôsobuje aktiváciu trombocytov u diabetikov. Neskôr sa dokázala

urýchlená biosyntéza tromboxánu v tejto skupine pacientov. Lepšia metabolická kontrola viedla k zníženiu abnormálnych hladín tromboxánu (3). Ukazuje sa, že je to skôr metabolická porucha, než cievne postihnutie, ktoré udržiava aktiváciu trombocytov (3). Akútna, krátkotrvajúca hyperglykémia zvyšuje aktiváciu trombocytov (4). Hyperglykémia zodpovedá za neenzymatickú glykáciu glykoproteínov trombocytov a vedie k zmenám ich štruktúry, tvaru a k zmenám lipidovej membrány (5). Hyperglykémiou vyvolaný oxidatívny stres zodpovedá za urýchlenie peroxidácie kyseliny arachidónovej na biologicky aktívne formy F2-izoprostanoidov (6). Z nich je to

Z ¹II. internej kliniky LFUK a UN Bratislava, ²Ústavu farmakológie LFUK a ³Ústavu patologickej fyziológie LFUK v Bratislave, Slovenská republika
Do redakcie došlo dňa 25. augusta 2010; prijaté dňa 28. augusta 2010

Adresa pre korešpondenciu: Prof. MUDr. Andrej Dukát, CSc., II. interná klinika LFUK a UN Bratislava, Mickiewiczova 13, 813 69 Bratislava, Slovenská republika, e-mail: andrej.dukat@faneba.sk

8-izo-prostaglandín F_{2a} , ktorý je neenzymatickým oxidačným produktom cirkulujúceho LDL a kyseliny arachidónovej. Dnes sa považuje za spoľahlivý marker lipidovej peroxidácie tak in vitro, ako aj in vivo (7). Cirkuláciu ovplyvňuje ako významný vazokonstriktor a ďalej modifikuje funkciu trombocytov smerom k trombofilii (adhezívne reakcie a aktiváciu) (8). Priamo koreluje s biosyntézou tromboxánu A_2 u pacientov s diabetes mellitus (3). Zlepšenie metabolickej kontroly na druhej strane významne znižuje 11-dehydrotromboxán B_2 (čo je stabilný enzymatický metabolit tromboxánu). Takže zmeny rýchlosti peroxidácie arachidonátu na biologicky aktívne formy izoeikosanoidov (napríklad 8-izo-prostaglandín F_{2a}) predstavujú dôležitú biochemickú súvislosť medzi zmenenou glykemickou kontrolou, oxidačným stresom a aktiváciou trombocytov u pacientov s diabetes mellitus (8).

Vieme tiež, že trombocyty predstavujú dôležité miesto inzulinovej rezistencie. Pri nej (pri prítomnej viscerálnej obezite) je urýchlená aktivácia trombocytov. Prinajmenej v časti, ktorá je urýchlená tvorbou ROS a peroxidáciou lipidov (9). Tieto signalizačné cesty predstavujú základ pre molekulárne abnormality, ktoré vedú k prozápalovým a protrombotickým charakteristikám u pacientov s diabetes mellitus 2. typu (9).

Jestvuje viacero jednotlivých súčastí, ktoré sa podieľajú na celkovom protrombotickom stave u pacientov s diabetes mellitus. Prvá súčasť je aktivácia trombocytov. Tu sú dokázané zvýšenia Gp Ib, IIb/IIIa a vWf, ďalej tromboxánu A_2 a zníženie hladín prostacyklínu.

Druhá súčasť je hyperkoagulabilita, na ktorej sa podieľajú zvýšené hladiny fibrinogénu, protrombínu, fVII, FPA, D-diméru a znížený trombomodulín. Treťou súčasťou je hypofibrinolýza so zvýšením PAI-1 a znížením tPA.

Optimálny antitrombotický účinok pri najnižšom riziku krvácania je pri dávkach kyseliny acetylsalicylovej (KAS) 75 – 100 mg denne (10). Metaanalýzy, ktoré sledovali liečbu KAS u pacientov s okluzívnym vaskulárnym ochorením ukázali, že riziko závažných kardiálnych príhod (nefatálny infarkt myokardu, nefatálna mozgovocievna choroba, alebo úmrtie pre cievnu príčinu) sa znižuje o 25 % (10). Avšak dlhodobá liečba zdvojnásobuje riziko závažného extrakraniálneho krvácania (väčšinou z horného gastrointestinálneho traktu). Tento vzostup sa udáva ako absolútny: 1 – 2 závažné krvácania na 1 000 pacientov liečených nízkymi dávkami KAS za rok (10). Napriek mnohým ďalším údajom o rizikách KAS sa dokázal priaznivý vplyv liečby nízkymi dávkami KAS v skupine vysokorizikových pacientov a je zrejme priaznivý pomer riziko a benefit. Taktiež sa zistilo, že je výhodnejšia dávkovacia schéma jedenkrát denne pred dávkovaním obden. Je to pre veľkú interindividuálnu variabilitu obehu trombocytov. V klinických podmienkach, kde je potrebné dosiahnuť okamžitý účinok (napríklad pri akútnych koronárnych syndrómoch, alebo akútnej mozgovocievnej príhode) začiatková dávka v čase stanovenej diagnózy by mala byť 160 – 200 mg, aby

sa dosiahla rýchla a úplná inhibícia od tromboxánu závislej agregácie trombocytov (10). Na rozdiel od jasného benefitu liečby nízkymi dávkami KAS u pacientov s vysokým rizikom pre infarkt myokardu, menej budú profitovať pacienti s rizikom mozgovocievnej príhody a smrti na cievnu príhodu. Tam, kde je už prítomné cievne okluzívne ochorenie, nie je situácia až taká jasná. Celkovo v primárnej prevencii liečba KAS nemá takú jasnú podporu v medicíne dôkazov. V ostatných rokoch akcelerovali diskusie na tému skôr selektívneho používania KAS. Ako bolo už spomenuté, musí benefit zo zníženia vaskulárnych príhod prevýšiť vyšší výskyt krvácaní (11). Pomer riziko a benefit v skupine pacientov s nízkym rizikom je hraničný, priemerné ročné riziko je menšie než 1 % (12).

Pacienti s diabetes mellitus majú pretrvávajúcu vyššiu aktiváciu trombocytov závislú od tromboxánu (1, 13). Vzhľadom na uvedené vysoké riziko kardiovaskulárnych príhod v tejto skupine pacientov mali by teda mať aj profylaktickú liečbu pre kardiovaskulárne ochorenia. V odporúčaniach ADA 2010 by sa mala používať liečba nízkymi dávkami KAS v stratégii primárnej prevencie v skupine pacientov s diabetes mellitus 1. a 2. typu, ak majú vyššie kardiovaskulárne riziko (10-ročné riziko 10 %) (14). Doposiaľ nie je dostatok dôkazov o tom, že je liečba indikovaná v primárnej prevencii pacientov s nízkym rizikom. Sú to pacienti do 50 rokov, ženy do 60 rokov, bez iných závažných rizikových faktorov.

V medicíne dôkazov máme údaje zo štúdie ETDRS, čo bola najväčšia štúdia sledujúca profylaxiu KAS u pacientov s diabetes mellitus, ktorá sledovala 3 711 pacientov (z nich malo 49 % anamnézu prítomného kardiovaskulárneho ochorenia) (15). Päťročné sledovanie poukázalo na významný 28 % pokles infarktu myokardu, nevýznamný 16 % pokles náhlej mozgovocievnej príhody a významný 18 % pokles ostatných závažných cievnych príhod (15).

Metaanalýzu následne urobili špecialisti v tejto oblasti (Antiplatelet Trialists' Collaboration) (16, 17). V nej analyzovali 145 randomizovaných klinických štúdií s antitrombotikami, ktoré zahrnuli viac než 100 000 pacientov. Z nich osobitne analyzovali viac než 4 500 pacientov s diabetes mellitus a zistený benefit antitrombotickej liečby bol podobný, ako u pacientov v primárnej a sekundárnej prevencii bez diabetes mellitus (16 – 18). Na rozdiel od tejto štúdie, v štúdií Primary Prevention Project sa u pacientov s diabetes mellitus zistila nižšia kardiovaskulárna ochrana liečbou nízkymi dávkami KAS u diabetikov, než u pacientov bez diabetes mellitus (19). V tomto projekte na 4 500 pacientoch vo veku nad 50 rokov, bez prítomného kardiovaskulárneho ochorenia, ale aspoň s prítomným jedným rizikovým faktorom KAS v dávke 100 mg denne počas 3,6 roka znížil kardiovaskulárne príhody u diabetikov iba v 10 % v porovnaní s 25 % u nediabetikov (rozdiele však neboli štatisticky významné na počte 1 031 diabetikov). Tieto výsledky neskôr potvrdila aj metaanalýza šiestich preventívnych štúdií (20). V **tabuľke 1** je uvedený

Tabuľka 1 Odporúčania odborných spoločností pre použitie liečby kyseliny acetylsalicylovej u pacientov s diabetes mellitus**Table 1** Guidelines of scientific committees for the use of acetylsalicylic acid among patients with diabetes mellitus

IDF (International Diabetes Federation)	2006	odporúčané u pacientov s vysokým rizikom (<i>recommended among high-risk patients</i>)
AACE (American Association of Clinical Endocrinologists)	2007	odporúčané (<i>recommended</i>)
ESC/EASD (European Society of Cardiology/European Association for the Study of Diabetes)	2007	odporúčané pre náhlu mozgovocievnu príhodu (<i>recommended for stroke</i>)
CDA (Canadian Diabetes Association)	2008	bez odporúčania – ponechané na individuálne rozhodnutie klinika (<i>no recommendation – decision up to individual clinician</i>)
AHA-ADA (American Heart Association American Diabetes Association)	2010	odporúčané pre primárnu prevenciu diabetes mellitus 1. a 2. typu pri zvýšenom kardiovaskulárnom riziku (10-ročné riziko 10%) (<i>recommended for the primary prevention of diabetes mellitus type 1 and 2 in high-risk patients (10-year risk of 10%)</i>)

prehľad odporúčaní pre liečbu KAS u diabetikov na základe publikovaných dôkazov. Jasný dôkaz o výhodách liečby nízkymi dávkami KAS v primárnej prevencii v skupine pacientov s diabetes mellitus nie sú.

Jednou z možností prečo to tak je, môže byť rezistencia na KAS, respektíve presnejšie povedané – nedostatočná odpoveď na liečbu KAS. Je to problematika pomerne široko diskutovaná (rezistencia a responderi), vyčleňuje sa však z tohto predkladaného rozboru skupiny pacientov s diabetes mellitus (21). Uvedený fakt nelinearity vo vzťahu medzi inhibíciou tvorby tromboxánu a inhibíciou funkcie trombocytov v klinických podmienkach (pri predčasnej ischemickej chorobe srdca) sa považuje za podstatný fakt pri liečbe podskupiny pacientov s diabetes mellitus. Napriek nejednoznačným výsledkom z uvedených metaanalýz sa nízke dávky KAS podávajú aj u pacientov s diabetes mellitus bez predchádzajúcich cievnych komplikácií (22 – 25). A to napriek tomu, že sú dôkazy o suboptimálnej antitrombotickej odpovedi na liečbu KAS, s nižšou COX-1 väzbovou kapacitou (pre zvýšenú glykáciu proteínov) a neúplnej inhibícii COX-1 trombocytov.

Na základe uvedených výsledkov štúdií sa ďalšia pozornosť zamerala na tzv. duálnu antitrombocytovú liečbu (KAS + klopidoogrel), keďže tieto pôsobia každý na inom receptore trombocytov (26). V širokej skupine pacientov s vysokým rizikom výskytu aterotrombotických príhod nebola duálna liečba významne účinnejšia, než liečba KAS samotnou na zníženie infarktu myokardu, náhle mozgovocievnej príhody, alebo úmrtia na kardiovaskulárne príhody. Post-hoc analýza štúdie CHARISMA nepreukázala významný vplyv duálnej antitrombotickej liečby v kohorte pacientov s diabetes mellitus (u asymptomatických pacientov s diabetickou nefropatiou bola ešte vyššia mortalita) (27). Akokoľvek aj tak mali pacienti s diabetes mellitus s ischemickou chorobou srdca aj pri liečbe KAS vyššie riziko tvorby trombov (28). U týchto pacientov je liečba klopidoogrelom (prasugrelom) lepšia, než liečba KAS pre nižší výskyt krvácajúcich komplikácií (29).

V štúdií TRITON-TIMI 38 bol združený sledovaný cieľ (infarkt myokardu, náhla mozgovocievna príhoda a úmrtie na kardiovaskulárne príčiny) významne ovplyvnený liečbou prasugrelom u pacientov bez diabetes mellitus, ale ešte vý-

znamnejšie u tejto podskupiny pacientov (osobitne to bolo v skupine liečených inzulínom) (30). Tieto výsledky podporujú skutočnosť, že dôležitým pre prognózu pacientov s diabetes mellitus je stupeň inhibície trombocytov (31).

Na základe týchto štúdií začalo testovanie iných liečebných možností. Keďže je zvýšený obrat trombocytov, KAS podávaná jedenkrát denne nedokáže úplne potlačiť tvorbu tromboxánu. Keďže plazmatický polčas KAS je krátky, testujú sa viaceré spôsoby liečby, ktoré by mohli priniesť žiadaný benefit antitrombotickej liečby u pacientov s diabetes mellitus.

Skôr, než zvyšovanie dávky KAS sa ukazujú byť výhodnejšie schémy, ktoré skracujú interval podávania antitrombotickej liečby (32), než je to v doteraz tradične podávaných liečebných schémach raz denne. Môže to mať svoj klinický dopad pri liečbe pacientov s diabetes mellitus, kde je vyšší obrat trombocytov a pretrvávajúca aktivácia trombocytov závislá od tromboxánu. Miesto KAS pri primárnej prevencii kardiovaskulárnych príhod u pacientov s diabetes mellitus spochybnila práca talianskych autorov z Inštitútu Mario Negri Sud publikovaním metaanalýzy randomizovaných klinických štúdií u diabetikov (33). Hoci liečba KAS význačne redukovala riziko infarktu myokardu u mužov, u žien táto liečba nebola úspešná a liečba KAS u oboch pohlaví kardiovaskulárnu mortalitu významne neovplyvnila.

U pacientov s diabetes mellitus, kde sa aterotrombóza podieľa až 80 % na ich celkovej mortalite, je nesmierne dôležité najšť efektívny preventívny prístup. Primárna profylaxia sa zakladá na dobrej kontrole glykémie, telesnej hmotnosti, nefajčení a ostatných činiteľoch tzv. zdravého životného štýlu, vrátane telesnej aktivity. Minimálne dve skupiny liečiv majú svoje dokázané miesto, ako sú ACE inhibítory a statíny, ktoré sa rutinne v tejto skupine pacientov používajú. A keďže väčšina komplikácií u nich je aterotrombotického pôvodu, antitrombotikum je logicky zrejme ďalším pridaným liečivom.

Ďalšie predbežné výsledky ukazujú, že nové tienopyridíny (napríklad ADP receptorový antagonista prasugrel) majú podstatne menšiu nedostatočnú odpoveď, ako klopidoogrel. Navyše je viac účinný do duálnej inhibície s KAS u pacientov s diabetes mellitus a akútnymi koronárnymi príhodami, než klopidoogrel. Vedie k 30 % poklesu kardio-

vaskulárnych príhod a bez zvýšenia závažných krvácajúcich stavov v porovnaní s liečbou s klopidoogrelom (34). Ďalšie významné výsledky u pacientov s diabetes mellitus sa dosiahli pri liečbe pikotamidom (600 mg dvakrát denne), ktorý inhibuje aj tromboxán A_2 syntetázu, aj receptor pre tromboxán A_2 na trombocyte (35). Tieto výsledky potvrdila štúdia DAVID na 1 200 pacientoch s diabetes mellitus s PAO. Zníženie mortality pre všetky príčiny u diabetikov bolo dvojnásobné pri liečbe pikotamidom v porovnaní s KAS (3 % oproti 5,5 %) (36). Sú i ďalšie možnosti na ovplyvnenie hyperkoagulabilného stavu v tejto skupine pacientov. Nové antikoagulanty, priame inhibítory trombínu, alebo aktivovaného faktora X sa tiež dostávajú do možného liečebného arzenálu pre klinickú prax. Veľkou výhodou je, že nevyžadujú pravidelnú laboratórnu kontrolu. Aj ďalšie nové antitrombotiká sa stávajú dostupnými pre prax, ako napríklad krátko účinkujúci antagonist ADP receptora tikagrelor, či ďalší nový inhibítor trombínu vyvolávajúcu agregáciu trombocytov (37, 38). Definitívne rozhodnutie však zostáva na klinikovi, ktorý vždy zváži pre a proti na základe stupňa rizika daného pacienta s diabetes mellitus. Zároveň zváži aj možné liekové interakcie, pretože pacienti s diabetes mellitus 2. typu majú aj viaceré komorbidity a sú spravidla liečení viacerými liekmi súčasne (39).

Záver

- V primárnej prevencii závažných kardiovaskulárnych príhod, alebo úmrtia u pacientov s diabetes mellitus 2. typu je benefit pri liečbe kyselinou acetylsalicylovou podstatne nižší, ako je to v ostatných skupinách pacientov s vysokým kardiovaskulárnym rizikom.
- U pacientov, kde riziko kardiovaskulárnych príhod je nízke, u starších pacientov, alebo ak sú prítomné komorbidity, ktoré sa spájajú s vyšším rizikom krvácania, kyselina acetylsalicylová by sa mala z liečby vynechať. Benefit je totiž nižší, než možné riziká.
- Kyselina acetylsalicylová je účinná u pacientov s diabetes mellitus v sekundárnej prevencii, teda u tých, ktorí už mali aterotrombotickú kardiovaskulárnu príhodu (s výnimkou periférneho cievného postihnutia). Rôzne dávkovacie schémy môžu ovplyvniť takmer úplnú inhibíciu aktivity COX-1 počas 24-hodinového intervalu.
- U pacientov s diabetes mellitus sa dokázala hyperreaktívita trombocytov (tak in vitro, ako aj in vivo) a tiež urýchlená regenerácia trombocytov. Tieto sa navyše spájajú s biochemickým dôkazom pretrvávajúcej aktivácie trombocytov tromboxánom.
- Liečba KAS v nízkych dávkach je metódou voľby pri sekundárnej prevencii u pacientov s diabetes mellitus a ischemickou chorobou srdca. Dôkazy pre primárnu prevenciu liečby KAS u diabetikov sú nejednoznačné.

- Miesto iných liečiv zo skupiny antitrombotík (iné liečivá ako KAS) a nových antikoagulantov u pacientov s diabetes mellitus 2. typu určia až nové klinické kontrolované štúdie.

Literatúra

1. Ferroni P, Basili S, Falco A, et al. Platelet activation in type 2 diabetes mellitus. *J Thromb Haemost* 2004;2:1282–1291.
2. Davi G, Gresele P, Violi F, et al. Diabetes mellitus, hypercholesterolemia, and hypertension but not vascular disease per se are associated with persistent platelet activation in vivo. *Circulation* 1997;96:69–75.
3. Davi G, Ciabattani G, Consoli A, et al. In vivo formation of 8-iso-prostaglandin F2 alpha and platelet activation in diabetes mellitus: effects of improved metabolic control and vitamin E supplementation. *Circulation* 1999;99:224–229.
4. Gresele P, Guglielmini G, De Angelis M, et al. Acute, short-term hyperglycemia enhances shear stress-induced platelet activation in early type 2 diabetes mellitus. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1013–1020.
5. Santilli F, Vazzana N, Bucciarelli LG, et al. Soluble forms of RAGE in human diseases: clinical and therapeutic implications. *Curr Med Chem* 2009;16:940–952.
6. Davi F, Falco A, Patrono C. Lipid peroxidation in diabetes mellitus. *Antioxid Redox Signal* 2005;7:256–268.
7. Davi F, Falco A, Patrono C. Determinants of F2-isoprostane biosynthesis and inhibition in man. *Chem Phys Lipids* 2004;128:149–163.
8. Davi G, Guagnano MT, Ciabattani A, et al. Platelet activation in obese women: role of inflammation and oxidant stress. *JAMA* 2002;288:2998–3004.
9. Luscher TF, Creager MA, Beckman JA, et al. Diabetes and vascular disease. *Circulation* 2003;108:1655–1661.
10. Patrono C. Aspirin as an antiplatelet drug. *N Engl J Med* 1994;330:1287–1294.
11. Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration. Baigent C, Blackwell I, Collins R, et al. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2009;373:1849–1860.
12. Davi G, Santilli F. Aspirin as antiplatelet agent in diabetes. *Eur J Int Med* 2010;21:149–153.
13. Mannucci PM. Aspirin as antiplatelet agent in diabetes. *Eur J Int Med* 2010;21:154–156.
14. American Diabetes Association Clinical Practice Recommendations. *Diabetes Care* 2010;33:S1–S100.
15. Investigators ETDRS. Aspirin effects on mortality and morbidity in patients with diabetes mellitus. *JAMA* 1992;268:1292–1300.
16. Antiplatelet Trialists' Collaboration. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy I: prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. *BMJ* 1994;308:81–106.
17. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high-risk patients. *BMJ* 2002;324:71–86.

18. Steering Committee of the Physicians' Health Study Research Group. Final report on the Aspirin component of the ongoing Physicians' Health Study. *N Engl J Med* 1989;321:129–135.
19. 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;26:3264–3272.
20. De Berardis, Sacco G, Strippoli GF, et al. Aspirin for primary prevention of cardiovascular events in people with diabetes: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2009;339:b4531.
21. Kriška M, Rajec J, Kriška J, et al. Percepčia rizika pri antiagregačnej preventívnej terapii. *Via Pract* 2010;Suppl 3:31–38.
22. Fabián J, Goncalvesová E, Štefanková I. Zlyhávania a transplantácia srdca. Bratislava: Herba; 2007:311.
23. Belch J, MacCuich A, Campbell I, et al. Prevention of Progression of Arterial Disease and Diabetes Study Group. Diabetes Registry 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.
24. Ogawa H, Nakayama M, Morimoto T, et al. Japanese Primary Prevention of Atherosclerosis With Aspirin for Diabetes (JPAD) Trial. Investigators. Low-dose of aspirin for primary prevention of atherosclerotic events in patients with type 2 diabetes: a randomised controlled trial. *JAMA* 2008;300:2134–2141.
25. Price HC, Holman RR. Primary prevention of cardiovascular events in diabetes: is there a role for aspirin? *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2009;6:168–169.
26. Bhatt DI, Fox KA, Hacke W, et al. CHARISMA Investigators. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med* 2006; 354:1706–1717.
27. Dasgupta A, Steinhubl SR, Bhatt DI, et al. CHARISMA Investigators. Clinical outcomes of patients with diabetic nephropathy randomised to clopidogrel plus aspirin versus aspirin alone (a post hoc analysis of the clopidogrel for high atherothrombotic risk and ischemic stabilization, management, and avoidance (CHARISMA) trial. *Am J Cardiol* 2009;103:1359–1363.
28. Narajan A, Marshall SM, Worthley SC, et al. The presence of coronary artery disease increases platelet-dependent thrombosis in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Thromb Haemost* 2008;6:2210–2213.
29. Bhatt DI, Marso SP, Hirsch AT, et al. Amplified benefit of clopidogrel versus aspirin in patients with diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2002;90:625–628.
30. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, et al. TRITON-TIMI 38 Investigators. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2007;357:2001–2015.
31. Fuster V, Farkouh ME. Acute coronary syndromes and diabetes mellitus: a winning ticket for prasugrel. *Circulation* 2008;118:1607–1608.
32. Dragani A, Pascale S, Recchiuti A, et al. The contribution of cyclooxygenase-1 and -2 to persistent thromboxane biosynthesis in aspirin-treated essential thrombocythemia: implications for antiplatelet therapy. *Blood* 2010;115:1054–1561.
33. De Bernardi G, Sacco M, Strippoli GFM, et al. Aspirin for primary prevention of cardiovascular events in people with diabetes: meta-analysis of randomised controlled trials. *Brit Med J* 2009;339:b4531.
34. Wiviott SD, Braunwald E, Angiolillo DJ, et al. Greater clinical benefit of more intensive oral antiplatelet therapy with prasugrel in patients with diabetes mellitus in the trial to assess improvement in therapeutic outcomes by optimizing platelet inhibition with prasugrel-Thrombolysis in Myocardial Infarction. *Circulation* 2008;118:1626–1636.
35. Gresele P, Deckmyn H, Nenci GG, et al. Characterization of picotamide as a dual thromboxane synthase inhibitor/thromboxane A2 receptor antagonist in human platelets. *Thromb Haemost* 1989;61:479–484.
36. Neri SG, Coccheri S, Marubini E, et al. Picotamide, a combined inhibitor of thromboxane A2 synthase and receptor, reduces 2-year mortality in diabetics with peripheral arterial disease: the DAVID study. *Eur Heart J* 2004;25:1845–1852.
37. Franchini M, Mannucci PM. A new era for anticoagulants. *Eur J Int Med* 2009;20:562–568.
38. Franchini M, Mannucci PM. New antiplatelet agents: why they are needed. *Eur J Int Med* 2009;20:733–738.
39. Goldfine AB. Assessing the cardiovascular safety of diabetic therapies. *N Engl J Med* 2008;359:b4531.