

Антитромбоцитарна терапія в пацієнтів із діабетом і серцево-судинними захворюваннями: обґрунтування, методи, сучасні тенденції

Протягом останніх чотирьох десятиліть у світі спостерігають стрімке зростання поширеності цукрового діабету (ЦД). Сьогодні з цим захворюванням в одних лише Сполучених Штатах живуть понад 34,2 млн осіб [1]. Станом на 2017 рік вважали, що 60 млн дорослих європейців живуть із ЦД 2 типу (половина – із недиагнованим). Зважаючи на стрімке зростання поширеності ЦД, за прогнозами, до кінця 2045 року більш як 600 млн людей у світі житимуть із ЦД 2 типу і приблизно стільки ж матимуть предіабет [2].

Ключові слова: цукровий діабет, серцево-судинний ризик, первинна профілактика, вторинна профілактика, ацетилсаліцилова кислота, Європейська асоціація кардіологів, гострий коронарний синдром, черезшкірне коронарне втручання.

Метаболічні порушення, які виникають за ЦД, насамперед негативно позначаються на здоров'ї серцево-судинної системи. Як результат, серцево-судинні захворювання (ССЗ) залишаються основною причиною захворюваності і смертності від ЦД 1 і 2 типів [3]. З 1998 по 2015 рік рівень серцево-судинної смертності в західноєвропейських країнах знизився як у загальній популяції, так і серед пацієнтів із ЦД, причому в останніх показники зниження смертності були на 25% вищими, ніж в осіб без ЦД. Утім смертність від серцево-судинних причин у пацієнтів із ЦД все ще перевищує таку в загальній популяції. Таким чином, менеджмент серцево-судинного ризику в діабетичній популяції залишається актуальною задачею у сфері охорони здоров'я.

Обґрунтування доцільності антитромбоцитарної терапії в менеджменті серцево-судинного ризику пацієнтів із ЦД

Однією з найважливіших складових комплексного лікування пацієнтів із ССЗ і ЦД залишається антитромбоцитарна терапія. Насамперед це пов'язано з підвищеною схильністю діабетичної популяції до тромбозів. Вона зумовлена зміненою коагуляцією та порушенням функції тромбоцитів, ці зміни поглиблюються на тлі поширених супутніх захворювань, наприклад хронічної хвороби нирок (ХХН) [4].

Погіршення тромбогенного статусу в пацієнтів із ЦД відбувається на клітинному рівні. Тромбоцити виділяють цитокіни, що впливають на активність моноцитів і поліморфноядерних нейтрофілів, значною мірою зумовлюючи виникнення запального процесу в судинній стінці та формування ендотеліальної дисфункції. За ЦД відбувається збільшення об'єму і маси тромбоцитів без зміни їх кількості, а в середині клітин посилюється метаболізм арахідонової кислоти та синтез тромбоксану А2. Процес активації тромбоцитів супроводжується також збільшенням внутрішньоклітинної концентрації іонів кальцію і зменшенням – магнію; підвищується активність простагландинсинтетази та протеїнази С, знижується синтез і біодоступність оксиду азоту [5].

Вплив ЦД на утворення та розчинення тромба [4]:

- Активація тромбоцитів.
- Підвищений оборот тромбоцитів.
- Зниження кількості цАМФ тромбоцитів.
- Зниження кількості цГМФ тромбоцитів.
- Підвищення синтезу тромбоксану.
- Збільшення щільності рецепторів глікопротеїну ІІb/ІІІa на більших тромбоцитах.
- Збільшення кількості вітронектину в циркулюючому фібриногені та комплексів тромбін/антитромбін ІІ.

- Підвищення рівня Р-селектину.
- Активація коагуляційного каскаду.
- Підвищення рівня фібриногену.
- Підвищення рівня фактора фон Віллебранда та прокоагулянтної активності.
- Підвищення кількості фібриногену А (підвищення активності тромбіну).
- Зниження активності антитромбіну ІІІ.
- Зниження сульфатації ендогенного гепарину.
- Хронічне запалення низької активності.
- Порушення фібринолізу.
- Підвищення синтезу й активності інгібітора активатора плазміногену типу 1 (безпосередньо посилене інсуліном та інсуліноподібним фактором росту 1).
- Зниження концентрації альфа-2-антиплазміну.

Таким чином, активація тромбоцитів є однією з ключових ланок у патогенезі прогресування судинних уражень у пацієнтів із ЦД, і, заблокувавши цей процес, можна знизити ризик багатьох серцево-судинних ускладнень.

АСК: золотий стандарт антитромбоцитарної терапії

Основою антитромбоцитарної терапії наразі залишається ацетилсаліцилова кислота (АСК). Сьогодні її найчастіше використовують в усьому світі, і в 2017 р., незважаючи на деякі суперечки щодо справжньої «дати народження» аспірину, він відзначив своє 120-річчя [6]. Використання АСК в профілактиці серцево-судинних і цереброваскулярних захворювань стало одним із найбільших досягнень фармацевтики ХХ століття. Так, перше клінічне дослідження ефективності АСК в профілактиці інфаркту міокарда було проведено ще в 1974 р. Пітером Елвудом, епідеміологом Ради з медичних досліджень Великої Британії. На рубежі 70-80-х років також досліджували використання АСК для профілактики цереброваскулярних захворювань. Перше велике рандомізоване клінічне дослідження (РКД) було зосереджене на вторинній профілактиці інсульту. Згодом, крім знеболювальних, жарознижувальних і протизапальних ефектів, була доведена ефективність застосування АСК в разі гострих коронарних синдромів і для вторинної профілактики серцево-судинних подій.

Ще одна перевага використання АСК для первинної і вторинної профілактики серцево-судинних подій полягає в оптимальному фармакокінетичному профілі препарату. Після прийому всередину АСК швидко всмоктується із шлунково-шлункового тракту. Абсорбція нейонізованої форми АСК відбувається в шлунку

та кишечника. Швидкість абсорбції знижується в разі прийому їжі та в пацієнтів із нападами мігрені, підвищується – у пацієнтів з ахлоргідрією або в пацієнтів, які приймають полісорбати або антациди. C_{max} у плазмі крові досягається через 1-2 години. Зв'язування АСК з білками плазми крові становить 80-90% [7].

Величезна доказова база ефективності і безпеки АСК послугувала основою для внесення рекомендацій з її застосування в настанови Європейської асоціації кардіологів (ESC) від 2019, 2021 та 2022 років.

Якщо доцільність використання АСК для вторинної профілактики ССЗ не залишає сумнівів, то докази щодо її переваг у пацієнтів без ССЗ (первинна профілактика) залишаються менш очевидними. Загалом, незважаючи на те що АСК не можна призначати рутинно пацієнтам без встановленої ішемічної хвороби серця (ІХС), у деяких пацієнтів із високим або дуже високим ризиком ССЗ переваги переважають над ризиками. Дослідження ASCEND повідомило про зниження ризику на 12% і достовірне збільшення частоти кровотеч у пацієнтів із ЦД без видимих проявів ІХС, але не про летальні або внутрішньочерепні кровотечі. Метааналіз ефективності й безпеки використання АСК для первинної профілактики серцево-судинних подій у пацієнтів із ЦД виявив, що необхідно пролікувати 95 хворих для того, щоб запобігти одній серйозній несприятливій ішемічній події через 5 років. Саме тому під час вибору осіб, які могли б отримати користь від застосування АСК для первинної профілактики, потрібно обов'язково враховувати співвідношення користь-ризик, виходячи з індивідуальних характеристик пацієнта [8].

Настанови, засновані на доказах, рекомендують приймати АСК для первинної профілактики пацієнтам із серцево-судинним ризиком, визначеним як ≥ 1 -2 серйозні серцево-судинні події (смерть, інфаркт міокарда або інсульт) на 100 людино-років, які не мають підвищеного ризику кровотечі [6]. Рекомендації щодо застосування антиагрегантної терапії для первинної профілактики серцево-судинних подій у хворих на ЦД відображені в таблиці 1.

Таким чином, загалом АСК виявляє помірний сприятливий ефект як засіб для первинної профілактики в дорослих віком 50-70 років із ЦД і підвищеним серцево-судинним ризиком на основі додаткових клінічних факторів ризику або результатів візуалізації [4]. В аспекті вторинної профілактики АСК у низьких дозах (75-160 мг), окремо або в комбінації з іншими препаратами, залишається рекомендованим препаратом для пацієнтів із ЦД [2].

Відомо, що АСК стійко пригнічує активність циклооксигенази-1 (ЦОГ-1) і агрегацію тромбоцитів, залежну від тромбоксану А2. Утім невеликі РКД фармакодинаміки для підтвердження ефективності й безпеки послідовно показали, що прийом низьких доз АСК 1 раз на добу може бути недостатнім для повного пригнічення активності тромбоцитарної ЦОГ-1 у пацієнтів із ЦД 2 типу та підвищеним оборотом тромбоцитів. Це сприятиме вивченню різних схем прийому (наприклад, двічі на добу) низьких доз АСК в пацієнтів із ЦД у подальших РКД [2].

У 2022 р. була опублікована Настанова Європейської асоціації кардіологів (ESC) щодо серцево-судинної оцінки та ведення пацієнтів, яким показано некардіальне оперативне втручання (НКОВ). Основні рекомендації щодо застосування антиагрегантної терапії в цієї категорії пацієнтів наведені в таблиці 2.

У пацієнтів, які приймають АСК для первинної профілактики, ризик ішемічних подій низький, і АСК перед НКОВ можна відмінити. Потрібно розглянути можливість остаточного припинення прийому АСК після операції в пацієнтів із низьким і помірним ризиком розвитку ІХС і/або в пацієнтів із високим ризиком кровотечі на основі негативних/нейтральних досліджень і рекомендацій щодо первинної профілактики ССЗ, викладених у Настанові ESC з профілактики ССЗ у клінічній практиці 2021 року.

Призначаючи пацієнту АСК, необхідно обов'язково наголосити на важливості щоденного прийому препарату. Низка досліджень підтверджує, що більшість випадків «нечутливості до АСК» пов'язані саме з порушенням комплаєнсу і пропуском доз. Так, у дослідженні Tantry та співавт. оцінювали рівень «нечутливості до АСК» серед 223 пацієнтів з ІХС, які, як повідомлялося, регулярно вживали АСК. У 8 пацієнтів виявили «резистентність до АСК», яку визначали за допомогою індукованої арахідоновою кислотою світлової агрегації і тромбеластографії [10]. Проте 7 із цих 8 пацієнтів під час повторних опитувань визнали, що не приймали препарат належно і стали «чутливими до АСК» після її введення в лікарні, і лише 1 пацієнт (~0,4%) був справді стійким до лікування АСК.

Висновки

Таким чином, ССЗ залишаються однією з провідних причин смерті пацієнтів із ЦД. Це пов'язано зі складним каскадом патогенетичних змін, які призводять до схильності пацієнтів із ЦД до тромбозів. АСК – це найбільш вивчений антитромбоцитарний препарат із відмінним фармакокінетичним профілем. Ефективність і безпека АСК для первинної і вторинної профілактики серцево-судинних подій підтверджені як результатами РКД, так і послідовним внесенням рекомендацій з її використання до Настанови Європейської асоціації кардіологів. Зниження ризику серцево-судинних подій чітко корелює з дотриманням пацієнтами рекомендацій щодо її прийому, що обов'язково потрібно пояснювати пацієнту для досягнення належного комплаєнсу.

Список літератури – у редакції.

Підготувала Ганна Кирпач



Таблиця 1. Застосування антиагрегантної терапії для первинної профілактики серцево-судинних подій у хворих на ЦД

Рекомендації	Клас	Рівень
У пацієнтів із ЦД із високим / дуже високим серцево-судинним ризиком застосування АСК (75-100 мг/добу) можна розглядати як первинну профілактику за відсутності чітких протипоказань	IIb	A
Пацієнтам із ЦД із помірним серцево-судинним ризиком не рекомендується застосовувати АСК для первинної профілактики	III	B

Таблиця 2. Рекомендації щодо застосування антиагрегантної терапії в пацієнтів, які підлягають некардіальному оперативному втручанням

Рекомендації	Клас	Рівень
Рекомендується відкласти планове НКОВ на 6 міс після планового ЧКВ і на 12 міс після ГКС	I	A
Після планового ЧКВ рекомендується відкласти більш термінові НКОВ доти, доки не мине мінімум місяць після початку застосування подвійної антиагрегантної терапії	I	B
Під час планування НКОВ пацієнтам, яким нещодавно було проведено ЧКВ, рекомендується обговорення хірургом, анестезіологом і кардіологом можливості призначення антитромбоцитарної терапії	I	C
У пацієнтів із високим ризиком, які нещодавно перенесли ЧКВ (наприклад, пацієнти з ГКС із підйомом сегмента ST або пацієнти з високим ризиком і ГКС без підйому ST), треба розглянути можливість застосування подвійної антитромбоцитарної терапії тривалістю щонайменше 3 міс перед більш терміновими НКОВ	IIa	C
Продовження прийому ліків		
Пацієнтам, яким було проведено ЧКВ, рекомендується продовжувати прийом АСК під час операції, якщо це дозволяє їхній ризик кровотечі	I	B
Рекомендований часовий інтервал для припинення прийому препаратів перед НКОВ		
Якщо показано переривання прийому інгібітора P2Y12, рекомендується припинити прийом тикагрелору за 3-5 днів, клопідогрелю – за 5 днів і прасугрелю – за 7 днів до НКОВ	I	B
Пацієнтам, яким планується хірургічне втручання з високим ризиком кровотечі (наприклад, внутрішньочерепне, спінальне, нейрохірургічне втручання або вітреоретинальна хірургія ока), рекомендується припинити прийом АСК щонайменше за 7 днів до операції	I	C
У пацієнтів без ЧКВ в анамнезі для зменшення ризику кровотечі можна розглянути можливість припинення прийому АСК принаймні за 3 дні до НКОВ, якщо ризик кровотечі перевищує ризик ішемії	IIb	B
Відновлення прийому ліків		
Якщо антитромбоцитарну терапію перед хірургічною процедурою було припинено, рекомендується відновити її якнайшвидше (протягом 48 год) після операції, враховуючи міждисциплінарну оцінку ризику	I	C

Примітки. ЧКВ – черезшкірне коронарне втручання; НКОВ – некардіальне оперативне втручання; ГКС – гострий коронарний синдром.

КАРДІО АГНІЛ ФОРТЕ

тепер в програмі
«ДОСТУПНІ ЛІКИ»



КАРДІОМАГНІЛ ФОРТЕ №30¹

Роздрібна ціна	61,25 грн.
Держава відшкодує	33,05 грн.
ПАЦІЄНТ ДОПЛАЧУЄ	28,20 грн.



КАРДІОМАГНІЛ ФОРТЕ №100¹

Роздрібна ціна	164,15 грн.
Держава відшкодує	110,15 грн.
ПАЦІЄНТ ДОПЛАЧУЄ	54,00 грн.

Діюча речовина: кислота ацетилсаліцилова. **Лікарська форма:** таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 150 мг. **Фармакотерапевтична група.** Антитромботичні засоби. Інгібітори агрегації тромбоцитів, за винятком гепарину. Код АТХ В01А С06. **Фармакологічні властивості.** Ацетилсаліцилова кислота є анальгетичним, протизапальним та жарознижувальним і антиагрегантним засобом. Антиагрегантні властивості збільшують час кровотечі. Саліцилова кислота (активний метаболіт ацетилсаліцилової кислоти) чинить протизапальну дію, а також впливає на процеси дихання, стан кислотно-лужного балансу та слизову оболонку шлунка. Саліцилати стимулюють дихання, головним чином здійснюючи пряму дію на кістковий мозок. Саліцилати здійснюють непрямий вплив на слизову оболонку шлунка шляхом інгібування її вазодилаторних та цитопротекторних простагландинів та підвищують ризик виникнення виразок. **Показання.** Гостра та хронічна ішемічна хвороба серця. **Протипоказання.** Препарат Кардіомагніл Форте протипоказаний при таких станах / захворюваннях: відома або підозрювана гіперчутливість до ацетилсаліцилової кислоти, інших саліцилатів, нестероїдних протизапальних лікарських засобів (НПЗЛЗ) або до будь-якого компонента препарату, схильність до кровотеч (дефіцит вітаміну К, тромбоцитопенія, гемофілія), гострі пептичні виразки, ниркова недостатність тяжкого ступеня (рівень клубочкової фільтрації < 0,2 мл/с (10 мл/хв)), печінкова недостатність тяжкого ступеня, серцева недостатність тяжкого ступеня, III триместр вагітності. **Категорія відпуску.** Без рецепта – 30 таблеток, за рецептом – 100 таблеток. **Р. п. МОЗ України:** № UA/10141/01/02. **Виробник.** Такеда ГмБХ, місце виробництва Оранієнбург, Німеччина/Takeda GmbH Betriebsstätte Oranienburg, Germany. Повна інформація про лікарський засіб міститься в інструкції для медичного застосування. Інформація для медичних і фармацевтичних працівників, для розміщення в спеціалізованих виданнях для медичних установ та лікарів, і для поширення на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Повідомити про небажане явище або про скаргу на якість препарату Ви можете до ТОВ «АСІНО УКРАЇНА». 1. Наказ МОЗ України від 21.02.2023 року № 351 «Про затвердження Реєстру лікарських засобів, які підлягають реімбурсації за програмою державних гарантій медичного обслуговування населення, станом на 14.02.2023 року»

Представник в Україні ТОВ «АСІНО УКРАЇНА», 03124, м. Київ, бул. В. Гавела, б. 8.

 **acino**