

Нові можливості в стратегії зниження ризику прогресування атеросклерозу у хворих на цукровий діабет

21-22 березня 2024 року на базі ДУ «Інституту проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського НАМН України» в режимі онлайн відбулася конференція «Досягнення та перспективи експериментальної і клінічної ендокринології» (XXIII Данилевські читання). Слухачі мали можливість ознайомитися із сучасними досягненнями в ендокринології і новими тенденціями в лікуванні найпоширеніших ендокринних захворювань. Професор кафедри сімейної медицини з курсом дерматовенерології Сумського державного університету МОН України, кандидат медичних наук Оксана Костянтинівна Меліховець розповіла про нові можливості в стратегії зниження ризику прогресування атеросклерозу (АС) у хворих на цукровий діабет (ЦД).

Ключові слова: атеросклероз, цукровий діабет, переміжна кульгавість, антитромбоцитарна терапія, цилостазол.



О.К. Меліховець

За даними світових наукових джерел, захворюваність на АС і смертність від нього в багатьох країнах Європи знижуються, але ця патологія все ще залишається основною причиною смертності в країнах із високим рівнем доходу – щороку від її наслідків помирає 18 млн осіб. Останніми роками спостерігають прискорення прогресування АС в країнах із низьким і середнім рівнями доходу. Подовження тривалості життя населення завдяки досягненням світової медицини щодо зменшення смертності пацієнтів після гострих судинних катастроф призвело до збільшення кількості хворих на АС. До 2045 року прогноують зростання частоти випадків АС на 50%.

Зазначимо, що наявність АС, незалежно від його локалізації, суттєво впливає на тривалість життя. За результатами Фремінгемського дослідження, наявність в анамнезі цереброваскулярного захворювання зменшує тривалість життя на 17,4 року, перенесеного інфаркту міокарда – на 9,2 року, ішемічного інсульту – на 12 років. Усі пацієнти з ЦД і мультифокальним атеросклеротичним ураженням становлять особливу групу високого і надзвичайно високого ризику, що потребує використання доступних методів його контролю.

Рання діагностика АС

Останнім часом з'явилося багато даних, які свідчать, що клінічним проявам АС передують морфологічні зміни судин, які на ранніх етапах розвитку є зворотними за умов адекватної терапії. Так, вимірювання кістково-п'ячково-го індексу (КПІ) є методом інструментальної оцінки когорти пацієнтів із коронарним АС (відповідно до європейських рекомендацій щодо ведення пацієнтів із захворюванням периферичних артерій – ЗПА), а вимірювання товщини комплексу інтима-медіа (ТКІМ) сонної

артерії може бути інформативним раннім маркером мультифокального АС в пацієнтів із захворюваннями артерій нижніх кінцівок (ЗАНК).

Визначення КПІ рекомендовано як неінвазивний тест першої лінії для діагностики ЗАНК (клас доказовості I). Значення КПІ <0,90 асоційовані зі збільшенням ризику серцево-судинної смерті в 3-6 разів. У пацієнтів із безсимптомним перебігом ЗАНК окрім клінічного обстеження та вимірювання КПІ додатково рекомендують визначати ТКІМ сонних артерій.

Стандартне вимірювання ТКІМ в загальній сонній артерії виконують на 1-1,5 см проксимальніше біфуркації по задній (відносно випромінювальної поверхні датчика) стінці артерії. Умовна норма ТКІМ для діагностування патологічних змін в *arteria carotis communis* становить 1,0 мм. ТКІМ під час діагностичного сканування оцінюють у ділянці максимального візуального потовщення. Комплекс інтима-медіа має однорідну ехоструктуру та ехогенність, складається з двох чітко диференційованих шарів – ехопозитивної інтими (за ехогенністю відповідає оточуючим судини тканинам) та ехонегативної медії (за ехогенністю відповідає просвіту судини), поверхня комплексу рівна. Перші зміни ТКІМ виникають у місцях фізіологічної турбулентності, тобто в ділянці біфуркації артерій. Об'єктивними критеріями патоморфологічних змін судин є також зміна діаметра і наявність деформацій в екстракраніальних відділах сонних і вертебральних артерій.

Менеджмент пацієнтів із ЗАНК

Усім пацієнтам із ЗАНК рекомендована модифікація чинників ризику, зокрема:

- відмова від куріння;
- раціональне харчування;
- нормалізація маси тіла;

- збільшення фізичної активності;
- антитромботична терапія (у пацієнтів із наявністю симптомів захворювання);
- нормалізація рівня ліпідів: рівень глікованого гемоглобіну <7%;
- нормалізація артеріального тиску (АТ): 120-129/80 мм рт. ст. для пацієнтів віком <70 років і 130-139/80 мм рт. ст. для пацієнтів віком ≥70 років;
- нормалізація рівня ліпідів: рівень холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ) <1,4 ммоль/л (<55 мг/дл) або зниження на ≥50% від вихідного.

У рамках антитромботичної терапії при АС вивчали препарат цилостазол – інгібітор агрегації тромбоцитів, який окрім антитромботичної і антиагрегантної дії має ще й вазодилаторний ефект, а також низку інших корисних у лікуванні АС характеристик. Так, дані Кокранівського центрального реєстру рандомізованих клінічних досліджень щодо ефективності й безпеки цилостазолу при АС продемонстрували результати лікування 1577 пацієнтів, в яких застосування препарату призводило до значущого зменшення ТКІМ сонної артерії на -0,12 мм. Тобто було показано, що цилостазол має виражену антиатеросклеротичну дію та може зупинити прогресування АС навіть у пацієнтів із високим ризиком (наприклад, у хворих на ЦД 2 типу) без підвищення ризику кровотечі.

Оцінка ризику кровотечі для прийняття рішень щодо антитромбоцитарної терапії

Хоча подвійна антитромбоцитарна терапія ацетилсалicyловою кислотою (АСК) і клопидогрелем зменшує частоту ранніх рецидивів ішемічного інсульту, у разі тривалого застосування цих препаратів зростає ризик кровотеч.

Ураховуючи те що цилостазол запобігає рецидиву гострих судинних подій без збільшення частоти серйозних кровотеч, подвійна антитромбоцитарна терапія з цилостазолом визнана безпечною та прийнятною для тривалого застосування.

Значну увагу приділяють використанню цилостазолу в разі судинних когнітивних порушень. Доведено, що антитромбоцитарний ефект препарату запобігає рецидиву ішемічного інсульту. Сьогодні світові інформаційні медичні ресурси свідчать про стрімке накопичення доказової бази використання цилостазолу як препарату первинної і вторинної профілактики фатальних судинних катастроф, що забезпечує ефективну корекцію різних ланок АС у хворих і супроводжується мінімальним ризиком геморагічних ускладнень. Цилостазол забезпечує периферичну вазодилатацію, пригнічення агрегації тромбоцитів, інгібування проліферації гладеньком'язових клітин, неоваскуляризації, зниження рівнів холестерину, ЛПНЩ, тригліцеридів і збільшення ЛПВЩ.

Прогноз для пацієнта

Сучасні керівництва пропонують поетапний підхід до інтенсифікації лікування як до інструменту, який допоможе лікарям і пацієнтам досягти певних цілей таким чином, щоб це відповідало профілю пацієнтів та їхнім уподобанням. Зменшення негативних наслідків мультифокального АС безпосередньо залежить від пацієнта, його розуміння серйозності ситуації та активності в прийнятті рішень. Без невідкладної зміни способу життя, контролю і консультацій лікаря результат може бути сумним.

Довідка

- У 1988 р. цилостазол був схвалений в Японії для лікування виразок, болю та похолодіння, пов'язаних із ЗАНК. Зростаюча кількість клінічних досліджень показала, що терапія цилостазолом супроводжується меншим ризиком ампутації кінцівок і поліпшенням таких ішемічних симптомів, як переміжна кульгавість.
- У проспективних рандомізованих дослідженнях було показано, що цилостазол збільшує дистанцію безболісної ходьби на 40-60% в порівнянні з плацебо після 12-24 тиж лікування.
- Цилостазол перорально в дозі 100 мг 2 р./добу рекомендований для зменшення симптомів і збільшення прохідної дистанції у пацієнтів із ЗПА і переміжною кульгавістю (Клас I, рівень доказів А).
- Застосування цилостазолу в терапевтичній дозі (100 мг перорально 2 р./добу) рекомендовано для всіх пацієнтів із переміжною кульгавістю, яка обмежує якість життя (Клас I, рівень доказів А).
- На сьогодні накопичена фундаментальна база доказів щодо впливу цилостазолу на прогресування АС завдяки комбінованій дії на різні ланки патогенезу. Цилостазол впливає на ТКІМ ефективніше, ніж плацебо, клопидогрель і АСК, а також достовірно зменшував рівень тригліцеридів і підвищував рівень ЛПВЩ. Серед побічних ефектів повідомляли лише про зростання частоти головного болю.
- Антитромботична терапія посідає провідне місце в стратегії первинної і вторинної профілактики АС. Історія успішного застосування АСК для вторинної профілактики кардіоваскулярних подій сягає вже пів століття. Нині вторинна профілактика з використанням АСК рекомендована у провідних керівних настановах. Дедалі поповнюється база даних щодо зростання ризику кровотеч у разі інтенсифікації терапії за допомогою АСК, що ще раз підтверджує перевагу цилостазолу як препарату без значного ризику.

Управління ризиком серцево-судинних захворювань

Понад третини (37%) чоловіків і майже половина (48%) жінок ведуть малорухливий спосіб життя. Навіть у молодому віці (18-24 роки) рівень фізичної активності кожного 4-го чоловіка і кожної 2-ї жінки визначається лікарями як недостатній. Багатоцентровими дослідженнями доведено, що найнижчий ризик загальної і коронарної смертності мають особи з невеликою і помірною фізичною активністю. Активний відпочинок понад 4 год у вихідні, помірна робота в саду або на городі, регулярні щоденні прогулянки протягом ≥40 хв суттєво знижують загальну смертність.

Цилостазол за рекомендаціями багатьох проспективних досліджень використовують у дозі 200 мг/добу. Але за нашими даними і за даними дослідження, яке зараз проводить кафедра сімейної медицини Сумського державного університету, ми намагаємося зменшити середньодобову дозу до 100 мг і продовжити курс терапії мінімум до 6 місяців. У процесі дослідження використовується препарат цилостазолу – Плестазол виробництва АТ «Київський вітамінний завод» (Україна). У ході дослідження ми також визначаємо ТКІМ. На жаль, на момент включення до дослідження в наших пацієнтів було виявлено не лише потовщення ТКІМ, а й зміни медії та інтими. Результати свідчать про зменшення ТКІМ на 0,1-0,12 мм, однак ми ще очікуємо на остаточні результати випробування.

Висновки

Цилостазол – інгібітор фосфодіестерази-3, який підвищує внутрішньоклітинний рівень циклічного аденозинмонофосфату, що призводить до пригнічення агрегації тромбоцитів і забезпечує вазодилатацію. Ефективність цилостазолу в лікуванні пацієнтів із ЗПА було продемонстровано ще понад 20 років тому в метааналізі результатів 8 досліджень. У ньому повідомляли про збільшення максимальної прохідної дистанції на 50% і збільшення дистанції безболісної ходьби на 67% порівняно з плацебо (Thompson P.D., 2002). Оскільки ці результати також були підтверджені нещодавно опублікованим метааналізом (Brown T., 2021), у чинних настановах рекомендовано призначати цилостазол (по 100 мг двічі на добу протягом щонайменше 6 міс) як ефективний засіб для поліпшення симптомів і збільшення дистанції ходьби в пацієнтів із переміжною кульгавістю (Gerhard-Nerman M.D., 2017).

Отже, цилостазол характеризується хорошим профілем ефективності і безпеки, має задовільну переносимість. Препарат забезпечує зменшення болювих відчуттів і збільшення дистанції безболісної ходьби в пацієнтів із ЗПА та переміжною кульгавістю, має переваги з точки зору нормалізації АТ і способу життя. Важливою характеристикою плестазолу також є те, що його застосування не збільшує ризик кровотеч, на відміну від такого при використанні АСК, що в цілому збільшує як ефективність лікування, так і прихильність до нього.

В Україні цилостазол використовується з 2014 року і представлений препаратом Плестазол виробництва АТ «Київський вітамінний завод». За цей час Плестазол зарекомендував себе як ефективний та безпечний препарат.

Підготував **Валерій Палько**



Плестазол Cilostazol

ЗБЕРЕЖИ ЗДОРОВ'Я ПЕРИФЕРИЧНИХ СУДИН

Київський Вітамінний Завод
Лічимо без компромісів!