

Я



КАРДИОМАГНИЛ

*Выбор,
подсказанный сердцем*



- Первичная и вторичная профилактика тромбообразования¹
- Дозировка соответствует рекомендациям ESC² и АНА³
- Производится в Германии⁴

Действующее вещество: кислота ацетилсалициловая. **Лекарственная форма:** табл., с пленочной оболочкой, содержит 75 мг кислоты ацетилсалициловой. **Фармако-терапевтическая группа.** Антитромботические средства. Код АТХ В01А С06. **Фармако-логические свойства.** Ацетилсалициловая кислота является анальгетическим, противовоспалительным, жаропонижающим и антиагрегантным средством. **Показания.** Острая и хроническая ишемическая болезнь сердца, профилактика повторного тромбообразования, первичная профилактика тромбозов, сердечно-сосудистых заболеваний, таких как острый коронарный синдром у пациентов в возрасте от 50 лет, у которых имеются факторы риска развития заболеваний сердечно-сосудистой системы. **Противопоказания.** Гиперчувствительность к компонентам препарата, астма, вызванная применением салицилатов или НПВП в анамнезе, острые легочные язвы, геморрагический диатез, почечная, печеночная и сердечная недостаточность тяжелой степени, комбинация с метотрексатом. **Побочные реакции.** Желудоч-

но-кишечные нарушения; частые проявления и симптомы диспепсии, боль в эпигастриальной области и абдоминальная боль. Вследствие антиагрегантного действия на тромбоциты ацетилсалициловая кислота может ассоциироваться с риском кровотечений, увеличением времени кровотечения. Реакции повышенной чувствительности включая астматическое состояние, кожные реакции легкой или средней степени, а также со стороны респираторного тракта, желудочно-кишечного тракта и сердечно-сосудистой системы, включая такие симптомы, как крапивница, отек, зуд, ринит, заложенность носа, сердечно-дыхательная недостаточность и очень редко — тяжелые реакции, включая анафилактический шок. **Категория отпуска.** Без рецепта — 30 таблеток, по рецепту — 100 таблеток. **Р. с. МЗ Украины:** UA/10141/01/01 от 15.01.2015 №11. **Производитель:** Takeda GmbH, место производства Ораншенбург. Полная информация содержится в инструкции по медицинскому применению препарата. Информация для медицинских и фармацевтических работников, для размещения в специализирован-

ных изданиях для медицинских учреждений и врачей и для распространения на семинарах, конференциях, симпозиумах по медицинской тематике. Сообщить о нежелательном явлении или жалобе на качество препарата Вы можете в ООО «Такэда Украина» по тел.: (044) 390 0909. 1. Инструкция по медицинскому применению препарата Кардиомагнил. 2. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease. Eur Heart J. 2013;34(38):2949–3003. 3. Secondary Prevention of Atherosclerotic Cardiovascular Disease in Older Adults: A Scientific Statement From the American Heart Association. Circulation. 2013;128. 4. Регистрационное свидетельство на лекарственный препарат UA/10141/01/01 от 15.01.2015 № 11. АНА (American Heart Association) — Американская ассоциация сердца, ESC (European Society of Cardiology) — Европейское общество кардиологов. ООО «Такэда Украина»: 03110, г. Киев, ул. Соломенская, 11 тел.: (044) 390 0909, факс: (044) 390 2929, www.takeda.ua

Ацетилсалициловая кислота в профилактике сердечно-сосудистых катастроф у пациентов с сахарным диабетом: доза и форма имеют значение

Распространенность сахарного диабета (СД) приобретает характер неинфекционной пандемии, тем самым бросая вызов специалистам национальных систем здравоохранения всех направлений. В кардиологии СД рассматривается как эквивалент сердечно-сосудистого заболевания (ССЗ), поскольку риск развития макрососудистых осложнений у лиц с СД без диагноза ишемической болезни сердца (ИБС) сопоставим с таковым у лиц, перенесших инфаркт миокарда (ИМ). Большинство людей с диабетом умирает не от декомпенсации метаболических расстройств, а от инфарктов и инсультов, которые развиваются чаще и протекают тяжелее, чем у лиц с нормальной толерантностью к глюкозе. СД 2 типа примерно вдвое увеличивает риск сердечно-сосудистых событий у мужчин и в 3 раза – у женщин, а при сочетании с артериальной гипертензией угроза потенциально фатальных инфарктов и инсультов возрастает в 4 раза по сравнению с популяцией без диабета [1].

С точки зрения выбора стратегии профилактики популяция СД условно делится на лиц с диабетом без диагностированного ССЗ (но, как правило, с набором факторов риска) и лиц с диабетом и установленным атеросклеротическим заболеванием – ИБС, цереброваскулярным заболеванием или заболеванием периферических артерий. Соответственно, речь идет о первичной или вторичной профилактике. Отдельную категорию вторичной профилактики составляют пациенты, перенесшие атеротромботические события – инфаркты или мозговые инсульты.

Оба типа диабета сопровождаются дисфункцией эндотелия и повышением риска тромбообразования, поэтому назначение антиагрегантных препаратов для постоянного приема является важным компонентом терапии. Низкие (кардиологические) дозы ацетилсалициловой кислоты (АСК) давно стали стандартом профилактики сердечно-сосудистых событий у пациентов с хроническими и острыми формами ИБС, а также с цереброваскулярными заболеваниями. Важная медико-социальная роль АСК на популяционном уровне объясняется повсеместной доступностью, отсутствием необходимости в специфических дорогостоящих методах скрининга эффективности и безопасности, массовостью назначений врачами первичного звена. Рассмотрим современные экспертные рекомендации по применению АСК в целях профилактики сердечно-сосудистых событий у пациентов с диабетом.

АСК в рекомендациях

В последних европейских рекомендациях по профилактике ССЗ [2] к категории очень высокого риска отнесены пациенты с любым типом СД при наличии поражения органов-мишеней (например, протеинурии) или дополнительного существенного фактора риска (курение, выраженная гиперхолестеринемия или выраженная артериальная гипертензия). Остальные пациенты с СД (за исключением молодых лиц с СД 1 типа без дополнительных факторов риска) отнесены к категории высокого риска. Это означает, что пациента с СД, по какому бы поводу он не обратился к семейному врачу или кардиологу, нельзя отпустить без оценки всех факторов риска и профилактических назначений. У него не только следует добиваться контроля над гликемией путем модификации образа жизни и применения сахароснижающих средств, но и рассмотреть назначение гиполипидемической терапии (статинов) и антиагрегантной терапии при наличии соответствующих показаний. К таким показаниям в первую очередь относятся диагноз любой формы ИБС, перенесенный ИМ или мозговой инсульт.

Роль АСК во вторичной профилактике не подлежит сомнению. Метаанализ Antiplatelet Trialists' Collaboration продемонстрировал отчетливый положительный эффект антиагрегантной терапии, преимущественно кардиологических доз АСК –

снижение на 25% риска развития сердечно-сосудистых событий у пациентов с СД и клинически подтвержденными ИБС, цереброваскулярной патологией или любой другой формой атеротромбоза [3].

Согласно данным анализа 40 тыс. участников двух крупнейших исследований антиагрегантной терапии при инсульте в острой фазе церебральной ишемии АСК снижала риск новых сосудистых событий в течение первых 2-4 нед, предотвращая 4 повторных инсульта и 5 смертей от сосудистых причин на 1000 пролеченных пациентов [4].

АСК является первым препаратом, который дают пациентам с подозрением на острый ИМ, и базовым антиагрегантом в составе двойной антиагрегантной терапии у постинфарктных пациентов, независимо от того, какая стратегия лечения применялась – инвазивная или консервативная.

Вместе с тем у лиц без установленного диагноза ССЗ прием АСК с целью первичной профилактики европейские эксперты не рекомендуют в связи с присущим всем антиагрегантам риском кровотечений, который может перевешивать пользу [2].

В сентябре 2017 года заканчивается период наблюдения пациентов в рандомизированном двойном слепом исследовании ASCEND (A Study of Cardiovascular Events in Diabetes), цель которого заключается в изучении эффектов АСК и омега-3 жирных кислот у лиц с СД 1 и 2 типов без диагноза ССЗ. Пациентов рандомизировали к приему низкой дозы АСК или плацебо, а также омега-3 жирных кислот или плацебо. Первичная комбинированная конечная точка – нефатальный ИМ, нефатальный инсульт или сердечно-сосудистая смерть [5]. В отличие от предыдущих исследований ASCEND имеет достаточную статистическую мощность для оценки эффективности АСК в первичной профилактике сердечно-сосудистых событий.

Несмотря на пробелы в доказательной базе, американские рекомендации менее консервативны и шире трактуют возможности АСК в первичной профилактике у лиц с диабетом.

В обновленных стандартах помощи при диабете Американская диабетическая ассоциация (ADA, 2016) рекомендует назначать АСК в дозах 75-162 мг в сутки с целью первичной профилактики лицам с СД 1 или 2 типа, у которых 10-летний риск сердечно-сосудистых событий превышает 10% [6]. В эту категорию входит большинство мужчин и женщин с диабетом в возрасте 50 лет и старше, у которых есть хотя бы один дополнительный большой фактор риска (раннее развитие ССЗ в семейном анамнезе, курение, наличие артериальной гипертензии, дислипидемии или альбуминурии) при исключении повышенного риска кровотечений. В предыдущей версии стандартов [7] эта рекомендация касалась женщин в возрасте старше 60 лет, однако новые исследования показывают,

что риск атеросклеротического ССЗ и инсульта у женщин с СД в возрасте старше 50 лет как минимум эквивалентен таковому у мужчин, а возможно, даже выше.

Лица с СД в возрасте моложе 50 лет, но со множественными факторами риска ССЗ, такими как ожирение и артериальная гипертензия (или с 10-летним риском сердечно-сосудистых событий 5-10%), также могут получить пользу от регулярного приема АСК.

Обновленный консенсус ADA/АНА (2015) по профилактике ССЗ у пациентов с СД 2 типа также рекомендует рассмотреть прием АСК в дозе от 75 до 162 мг в сутки при 10-летнем риске сердечно-сосудистых событий $\geq 10\%$ [8].

Этот риск оценивается по популяционным шкалам, которые утверждаются для отдельных регионов (например, шкала SCORE для Европы). Исходными данными являются возраст пациента, статус курения, артериальное давление и уровень холестерина. Результатом оценки по SCORE является 10-летний риск наступления любого первого фатального события – ИМ, мозгового инсульта, разрыва аневризмы аорты или других, связанных с атеросклерозом.

Напомним, что пациенты с любой формой ИБС, цереброваскулярной патологией или облитерирующим атеросклерозом сосудов нижних конечностей автоматически относятся к категории очень высокого риска развития неблагоприятных событий в ближайшие годы и не нуждаются в оценке по SCORE. Таким пациентам АСК однозначно показана для снижения риска, и в этом европейские и американские экспертные общества единогласны.

Особенности антиагрегантного эффекта АСК у лиц с СД

К сожалению, СД не только в разы повышает риск возникновения сердечно-сосудистых катастроф, но и препятствует развитию полного антиагрегантного эффекта низких доз АСК. Как известно, АСК угнетает агрегацию тромбоцитов путем необратимого ацетилирования и инактивации фермента циклооксигеназы (ЦОГ). Это делает невозможным синтез из арахидоновой кислоты простагландинов и тромбоксана B_2 , активирующего тромбоциты. При СД наблюдается ускоренный ресинтез изоферментов ЦОГ мегакариоцитов и тромбоцитов, в результате чего активность ЦОГ-1 в 24-часовых интервалах между приемами доз АСК может восстанавливаться в достаточной степени, чтобы существенно ослабить ее антиагрегантный эффект [9].

Недавно опубликованные результаты субанализа исследования AVOCADO демонстрируют, что доза 150 мг 1 раз в сутки предотвращает быструю реактивацию тромбоцитов у пациентов с СД 2 типа [10]. В это проспективное рандомизированное открытое исследование включили 304 пациента с СД 2 типа, которые исходно принимали стандартную дозу 75 мг АСК. Реактивность тромбоцитов определяли на гематологическом анализаторе PFA-100[®], аналитическими тест-системами VerifyNow[®] Aspirin Assay, а также по уровню тромбоксана B_2 в плазме крови (sTXB₂) и 11-дегидротромбоксана B_2 в моче (u11dhTXB₂). Пациентов с высокой реактивностью тромбоцитов, определенной по коллаген/адреналин-индуцированному времени закрытия

Продолжение на стр. 13.

Ацетилсалициловая кислота в профилактике сердечно-сосудистых катастроф у пациентов с сахарным диабетом: доза и форма имеют значение

Продолжение. Начало на стр. 3

(СЕPI-CT) при помощи анализатора PFA-100®, рандомизировали к приему 150 мг АСК (группа 1) или 75 мг клопидогреля (группа 2). Реактивность тромбоцитов повторно определяли через 8 нед. Из 254 пациентов, включенных в финальный анализ, повышенная реактивность тромбоцитов отмечалась у 90 (35,4%). Из них 38 больных вошли в группу 1 и 52 – в группу 2. Удвоение дозы АСК привело к достоверной пролонгации СЕPI-CT и снижению уровня sTXB₂, хотя не влияло на результаты других тестов тромбоцитарной функции.

Доза 150 мг АСК входит в рекомендованный диапазон, указанный в стандартах, – 75–162 мг в сутки. Есть исследования, которые показывают, что прием минимальных доз АСК (от 75 мг) у больных диабетом 2 раза в сутки также позволяет снизить резистентность [11, 12]. Однако эксперты ADA считают эти данные недостаточными, чтобы рекомендовать иной режим дозирования.

Роль лекарственной формы

Как известно, АСК для перорального приема предлагается разными производителями в различных лекарственных формах, в том числе в таблетках с кишечнорастворимой оболочкой (КРО), которая изначально была призвана уменьшать раздражающее действие препарата на слизистую оболочку желудка при длительном приеме. Однако КРО влияет на растворимость, абсорбцию и антиагрегантный эффект АСК. Так, по данным систематического обзора Haastруп и соавт., в пяти из семи рассмотренных исследований препараты АСК с КРО не соответствовали критериям достаточного антиагрегантного действия (подавления активности ЦОГ и тромбоксана В₂) или проигрывали по этому показателю обычной лекарственной форме с быстрым высвобождением АСК [13].

Характеристики фармакокинетики разных форм АСК и их влияние на образование тромбоксана в плазме крови у пациентов с СД изучались в рандомизированном перекрестном исследовании [14]. В трех группах последовательно назначали одну и ту же дозу – 325 мг АСК в трех лекарственных формах, включая обычную и с КРО. Начало антиагрегантного эффекта определяли по степени ингибирования тромбоксана В₂ в плазме крови. Отсутствие ответа на АСК констатировали при остаточном уровне ТХВ₂ >3,1 нг/мл или ингибировании <99,0% в течение трех суток на фоне приема препарата. Эти показатели ассоциируются с недостаточным угнетением тромбоцитарного звена гемостаза и повышенным риском тромбоза.

В результате доля «неответчиков» составила 15,8 и 52,8% при приеме обычной формы препарата и АСК в КРО соответственно (различия достоверны; p<0,001).

У 56% пациентов, принимавших АСК в КРО, уровень ТХВ₂ оставался >3,1 нг/мл, в то время как при приеме обычной АСК – у 18% (p<0,0001). Высокая частота неполного ингибирования ТХВ₂ у пациентов, принимавших препарат с КРО, была обусловлена недостаточной концентрацией АСК в плазме крови, чего не отмечалось при приеме обычной формы препарата (рис.).

При переводе пациентов на обычную форму АСК, что предусматривал перекрестный дизайн исследования, достигалось достоверное повышение уровня абсорбции препарата, ингибирования ЦОГ-1 и агрегации тромбоцитов. Только два пациента (5,7%) не ответили на терапию тремя препаратами АСК, что согласуется с выводами других исследователей об очень низкой частоте истинной, независимой от лекарственной формы резистентности к АСК [15].

Таким образом, самым простым объяснением большинства случаев резистентности к АСК может быть низкая биодоступность из-за особенностей применяемой лекарственной формы, в частности недостижение антиагрегантной концентрации АСК в первые дни при приеме АСК в КРО. Более корректное определение для таких случаев – псевдорезистентность, поскольку адекватный антиагрегантный эффект достигается переводом пациента на обычную форму АСК.

Поэтому в случаях, когда необходим быстрый антиагрегантный эффект, например при остром ИМ, всегда следует применять обычную форму АСК с немедленным высвобождением молекулы. КРО не позволит создать терапевтическую концентрацию по крайней мере в первые 72 ч терапии. При длительном приеме АСК в КРО также не продемонстрировала отчетливых преимуществ перед обычной формой АСК. Предыдущие исследования не показали снижения частоты желудочно-кишечных кровотечений при использовании КРО [16]. Для пациентов с СД варибельность эффекта АСК особенно критична ввиду наличия рассмотренного выше механизма истинной резистентности из-за более быстрого обновления пула тромбоцитов. Поэтому у этой категории пациентов лучше применять АСК в обычной лекарственной форме.

Резюме для практики

СД сам по себе не является абсолютным показанием к назначению АСК в целях первичной профилактики сердечно-сосудистых катастроф, но при наличии дополнительных факторов риска и в возрасте старше 50 лет такое назначение вполне обоснованно, если у пациента нет явных факторов риска кровотечений.

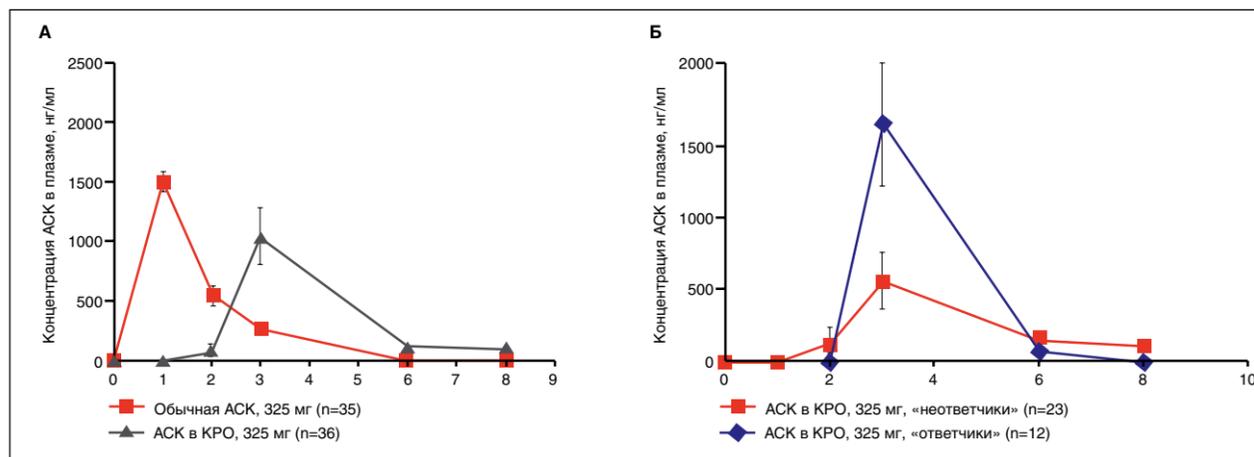


Рис. Кривые концентрации АСК в плазме крови у пациентов с СД при приеме разных лекарственных форм [14]. Медленный прирост и меньшая пиковая концентрация при приеме препарата с КРО (А); разница фармакокинетического профиля АСК при приеме препарата с КРО у пациентов, ответивших и не ответивших на терапию (Б)

*Справка «ЗУ»

Международные и национальные кардиологические общества рекомендуют применять АСК в дозе от 75 мг как для первичной профилактики тромбозов и ССЗ (например, острого коронарного синдрома) у пациентов с факторами сердечно-сосудистого риска (возраст, пол, артериальная гипертензия, СД, гиперхолестеринемия, ожирение, семейный анамнез ССЗ), так и для вторичной профилактики с целью снижения частоты тромботических осложнений у пациентов с острой и хронической формами ИБС, заболеваниями периферических артерий и нарушениями мозгового кровообращения в анамнезе. Для достижения максимального антиагрегантного эффекта при назначении АСК в низких дозах следует отдавать предпочтение препарату без КРО, обеспечивающему начало всасывания действующего вещества в желудке.

Назначая долгосрочную терапию для профилактики сердечно-сосудистых катастроф, врач должен быть уверен в качестве препаратов.

В Украине представлены препараты АСК европейского производства компании Takeda GmbH (Германия) – Кардиомагнил (таблетки, покрытые пленочной оболочкой; одна таблетка содержит 75 мг АСК) и Кардиомагнил Форте (таблетки, покрытые пленочной оболочкой; одна таблетка содержит 150 мг АСК).

Рекомендуемые в настоящее время кардиологические дозы АСК – 75–162 мг в сутки в США и 75–150 мг в сутки в Европе. Существуют данные о том, что применение АСК в дозе верхнего рекомендуемого диапазона (150 мг в сутки) помогает преодолеть механизм фармакорезистентности, связанный с более быстрым обновлением пула тромбоцитов у лиц с диабетом.

Литература

- Martin-Timon I., Sevillano-Collantes C., Segura-Galindo A., Del Canizo-Gomez F.J. Type 2 diabetes and cardiovascular disease: Have all risk factors the same strength? World Journal of Diabetes, 2014; 5 (4): 444-470.
- 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. European Heart Journal, 2016; 37: 2315-2381.
- 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.
- Chen Z.M., Sandercock P., Pan H.C., et al. Indications for early aspirin use in acute ischemic stroke: a combined analysis of 40 000 randomized patients from the Chinese Acute Stroke Trial and the International Stroke Trial. On behalf of the CAST and IST collaborative groups. Stroke, 2000; 31: 1240-1249.
- ASCEND. A Study of Cardiovascular Events in Diabetes. Available at: <http://www.uctsu.ox.ac.uk/ascend>.
- American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes-2016. Diabetes Care, 2016; 39 (Suppl. 1): S1-S2.
- American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2013. Diabetes Care, 2013; 36 (Suppl. 1): S11-66.
- Fox C.S., Golden S.H., Anderson C., et al. Update on prevention of cardiovascular disease in adults with type 2 diabetes mellitus in light of recent evidence: a scientific statement from the American Heart Association and the American Diabetes Association. Circulation, 2015; 132: 691-718.
- Brotans C., Benamouzig R., Filipiak K.J., et al. A Systematic Review of Aspirin in Primary Prevention: Is It Time for a New Approach? Am. J. Cardiovasc. Drugs, 2015; 15: 113-133.
- Rosiak M., Postula M., Kaplon-Cieslicka A., et al. The effect of doubling the dose of acetylsalicylic acid (ASA) on platelet function parameters in patients with type 2 diabetes and platelet hyperreactivity during treatment with 75 mg of ASA: a subanalysis of the AVOCADO study. Kardiol. Pol. 2013; 71: 552-7.
- Rocca B., Santilli F., Pitocco D., et al. 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.
- Bethel M.A., Harrison P., Sourij H., et al. Randomized controlled trial comparing impact on platelet reactivity of twice-daily with once-daily aspirin in people with type 2 diabetes. Diabet Med. 4 June 2015 [Epub ahead of print]. DOI: 10.1111/dme.12828.
- Haastруп P.F., Gronlykke T., Jarbol D.E. Enteric coating can lead to reduced antiplatelet effect of low-dose acetylsalicylic acid. Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology, 2015; 116: 212-215.
- Bhatt D.L., Grousser T., Dong J., et al. Pharmacodynamic Evaluation of PL2200 Versus Enteric-Coated and Immediate Release Aspirin in Diabetic Patients. J. Am. Coll. Cardiol. 2017; 69: 603-12.
- Patrono C. The multifaceted clinical readouts of platelet inhibition by low-dose aspirin. J. Am. Coll. Cardiol. 2015; 66: 74-85.
- Kelly J.P., Kaufman D.W., Jurgelson J.M., et al. Risk of aspirin-associated major upper-gastrointestinal bleeding with enteric-coated or buffered product. Lancet, 1996; 348: 1413-6.

Подготовил Дмитрий Молчанов

Статья напечатана при содействии ООО «Такеда Украина».

UA/CVM/0917/0085