

# Антитромбоцитарний ефект низької дози ацетилсаліцилової кислоти при діабеті: новий аналіз дослідження ASCEND

**Ацетилсаліцилова кислота (АСК) широко використовується для кардіопротекції. Клінічна користь її застосування у пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями очевидна на відміну від тих, хто ще не має обтяженого кардіоанамнезу. Також відомо, що ризик розвитку серцево-судинних подій у пацієнтів з цукровим діабетом (ЦД) у рази вищий, ніж у тих, хто не має діабету. При цьому більшість людей із ЦД не мають явних судинних захворювань.**

У дослідженні ASCEND 15480 пацієнтів із ЦД, але без кардіоваскулярних захворювань в анамнезі, рандомізували для щоденного прийому АСК 100 мг або плацебо. Після спостереження в середньому 7,4 року прийом АСК асоціювався з абсолютним зниженням загальної частоти інфаркту міокарда, інсульту та судинної смерті на 1,1% (8,5 vs 9,6%;  $p=0,01$ ) та з подібним абсолютним підвищенням частоти великих кровотеч – на 0,9% (4,1 vs 3,2%;  $p=0,003$ ).

Антитромбоцитарні ефекти АСК обумовлені незворотним блокуванням утворення тромбоксану А2 в тромбоцитах протягом  $\approx 10$  днів життя. І саме шляхом вимірювання екскреції з сечею стабільного метаболіту тромбоксану А2 – 11-дегідротромбоксану В2 (U-TXM) – можна оцінити його інгібування. Однак у людей з ЦД аномалії тромбоцитів можуть стати причиною скорочення терміну цього процесу. Це стало підґрунтям для припущення, що цим пацієнтам стандартної схеми прийому АСК (100 мг 1 раз на добу) може бути недостатньо для адекватного пригнічення тромбоцитів. Отже, метою нового аналізу ASCEND було оцінити антитромбоцитарний ефект АСК за рівнем екскреції U-TXM у пацієнтів із ЦД.

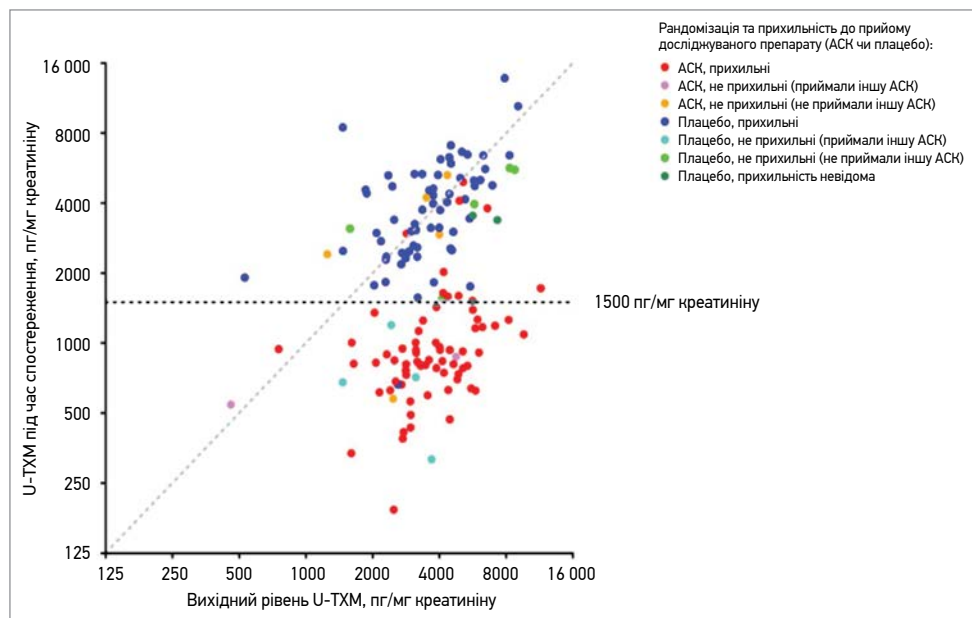
## Методи

Під час двомісячного початкового періоду між етапами набору та рандомізації клінічного випробування, коли всі учасники отримували плацебо, зразки крові та сечі збирали локально в клініках загальної практики й надсилали до центральної лабораторії. В подальшому зразки крові та сечі збирали в середньому через 2 роки після рандомізації у випадковій вибірці  $\approx 10\%$  учасників. Реєстрували час, коли учасник востаннє приймав таблетку (АСК / плацебо) і здавав свій зразок.

Для аналізу U-TXM була обрана випадкова підгрупа зі 152 учасників (збалансованих за призначеним лікуванням) зі зразками сечі як на початковому рівні, так і в період спостереження. U-TXM під час подальшого спостереження було досліджено ще у 198 учасників, які повідомили, що дотримуються прийому своїх ліків (98 осіб, котрі повідомили, що приймали таблетки за  $>12$  год до взяття зразка, та 100 учасників, відібраних випадковим чином).

## Лабораторні аналізи

В дослідженні U-TXM аналізували двічі у попередньо заморожених порціях зразків сечі за допомогою конкурентного ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay), що використовувався в кількох попередніх випробуваннях. Значення U-TXM визначали як пг/мг креатиніну. Величина U-TXM  $<1500$  пг/мг,



**Рис. Рівень екскреції 11-дегідротромбоксану В2 (U-TXM) із сечею протягом спостереження порівняно з початковим рівнем у групах АСК і плацебо (випадкова вибірка)**

прийнята за цим аналізом, свідчить про ефективне пригнічення тромбоцитів.

Значення аналізу нижче чи вище за лінійний діапазон після можливих розведень приписували відповідній межі аналізу. Кореляція Пірсона між дубльованими значеннями U-TXM була дуже високою (0,98). Враховані подальші значення (13 учасників мали обидва повторні вимірювання) не були виключені, оскільки це спричинило б упередження (причому високі значення є достовірнішими для плацебо, а низькі – для АСК). Середнє значення U-TXM для дублікатів, поділене на креатинін, було використано як результат вибірки.

## Статистичний аналіз

Взаємозв'язок між подальшим спостереженням і початковим рівнем U-TXM був побудований (у логарифмічній шкалі) за категоріями згідно з результатами дотримання прийому досліджуваних таблеток АСК / плацебо та використання АСК поза випробуванням.

Учасників класифікували за такими критеріями:

- не дотримувалися прийому (дата останнього прийому таблетки – раніше ніж за день до взяття зразка або відомо, що пацієнти приймали інший препарат АСК);
- остання таблетка прийнята за  $\leq 12$  год до взяття зразка;
- остання таблетка прийнята за  $>12$  год до взяття зразка;
- час прийому таблетки невідомий.

Попередній аналіз показав, що кореляція Пірсона між вимірюваннями логарифмів U-TXM на початковому етапі та в період подальшого спостереження серед прихильників групи плацебо була слабкою (0,48).

Це означає, що незначне покращення могло бути досягнуто шляхом коригування базових рівнів (отже, базові зразки не аналізувалися для учасників додаткової вибірки). Ефективне пригнічення та відмінності в логарифмах U-TXM за розподілом лікування аналізували за допомогою логістичної та лінійної регресії відповідно.

## Результати

Було виявлено, що базові характеристики є добре збалансованими між двома рандомізованими групами в загальній популяції та досить добре збалансованими в зразках U-TXM.

Під час спостереження в аналізі випадкової вибірки 82% пацієнтів, які отримували АСК, та 7%, котрі застосовували плацебо, досягли ефективного пригнічення U-TXM. Серед учасників групи АСК: 86% у випадковій вибірці та 71% у додатковій вибірці мали достатній рівень пригнічення, у 3 осіб у випадковій вибірці не відзначалося видимого пригнічення, у 4 учасників додаткової вибірки спостерігалися високі значення. Більшість з інших 30 осіб мали контрольні рівні  $<3000$  пг/мг, що свідчить про часткове пригнічення. Лише в 3% учасників, які приймали плацебо, спостерігалося ефективне пригнічення U-TXM під час подальшого спостереження (рис.).

## Обговорення

У пацієнтів із ЦД дотримання щоденного прийому низьких доз АСК знизило U-TXM на 72%. Цей результат був схожий на той, про який повідомлялося в попередньому дослідженні з порівняння щоденного прийому АСК в людей з діабетом і без нього, а також у рандомізованому перехресному

дослідженні серед осіб із діабетом. Пригнічення U-TXM було досягнуто в 77% учасників цього дослідження, як і в 85% хворих на діабет у випробуванні P.R. Ames і співавт. (2012). Однак у цьому дослідженні рівні U-TXM виявилися на  $\approx 50\%$  вищими в учасників із діабетом, ніж у контрольній групі без діабету; також (з аналогічним відсотковим зниженням в обох групах) відсоток ефективного пригнічення U-TXM був вищим (92%) у здоровій контрольній групі після прийому АСК. Дослідники припустили, що для досягнення повного інгібування тромбоцитів може знадобитися  $>95\%$  пригнічення U-TXM. Однак виявлення статистично значущого відносного зниження кардіоваскулярних подій на 12% при застосуванні АСК в ASCEND свідчить про те, що досягнуте пригнічення виявилось достатнім для необхідної користі.

У цьому випробуванні також вивчався рівень пригнічення через певний час після прийому АСК. Серед учасників, які приймали таблетку за  $>12$  год до взяття зразка сечі, зниження U-TXM (72%) і відсоток досягнення ефективного пригнічення (70%) були схожими на показники в дослідженні загалом. Однак обмеженням цього випробування є відсутність застосування різних схем дозування. Рандомізоване перехресне дослідження за участю 24 учасників із ЦД виявило дещо більше зниження середнього U-TXM за використання 100 мг АСК 2 р/день (80% зниження), ніж 1 р/день (76% зниження; різниця між схемами є статистично значущою в разі  $p=0,05$ ), тоді як при 200 мг 1 р/день зниження було проміжним (77%, але статистично суттєво не відрізнялося від жодного з інших режимів). Також було встановлено, що відновлення сироваткового тромбоксану після прийому АСК відрізняється між людьми, що може бути вирішено шляхом дозування 2 р/день.

## Висновки

В пацієнтів із діабетом і без кардіоваскулярних захворювань в анамнезі, які щодня приймали АСК у низькій (100 мг/добу), порівняно із плацебо зниження U-TXM виявилось схожим на таке, що спостерігалось в інших популяціях осіб із ЦД і без діабету. Не відзначено жодних доказів суттєвого погіршення пригнічення протягом 24 год, а схема лікування АСК у ASCEND забезпечила статистично значущу кардіопротекцію. Утім лише 77% учасників, які дотримувалися прийому АСК, досягли ефективного пригнічення U-TXM. Це може означати, що в людей з діабетом при застосуванні вищої дози АСК, яка приймається 1 або 2 р/день, можна досягти ефективнішої супресії, отже, і кардіопротекції.

За матеріалами: Parish S., Buck G., Aung T. et al. ASCEND Study Collaborative Group. Effect of low-dose aspirin on urinary 11-dehydro-thromboxane B2 in the ASCEND (A Study of Cardiovascular Events in Diabetes) randomized controlled trial. *Trials*. 2023 Mar 4; 24 (1): 166. doi: 10.1186/s13063-023-07198-z. PMID: 36871000; PMCID: PMC9985834.

Адаптований переклад з англ.  
Олени Костюк

# КАРДІО АГНІЛ ФОРТЕ

тепер в програмі  
«ДОСТУПНІ ЛІКИ»



## КАРДІОМАГНІЛ ФОРТЕ №30<sup>1</sup>

Роздрібна ціна	<b>61,25 грн.</b>
Держава відшкодує	33,05 грн.
<b>ПАЦІЄНТ ДОПЛАЧУЄ</b>	<b>28,20 грн.</b>



## КАРДІОМАГНІЛ ФОРТЕ №100<sup>1</sup>

Роздрібна ціна	<b>164,15 грн.</b>
Держава відшкодує	110,15 грн.
<b>ПАЦІЄНТ ДОПЛАЧУЄ</b>	<b>54,00 грн.</b>

**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 B01A C06. **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 вазодилататорних 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, симпозиумах 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»