

Антитромбоцитарная терапия и сахарный диабет: как преодолеть барьер истинной резистентности?

По материалам научно-практической конференции «Медико-социальные проблемы артериальной гипертензии в Украине» (30 мая – 1 июня, г. Одесса)

В настоящее время не вызывает сомнения, что высокий уровень смертности у пациентов с сахарным диабетом (СД) в основном обусловлен макрососудистыми осложнениями – инфарктом миокарда (ИМ) и мозговым инсультом. Наличие СД в разы повышает риск возникновения сердечно-сосудистых катастроф, что не в последнюю очередь обусловлено повышенной склонностью к тромбообразованию. Вместе с тем известно, что эффективность основного компонента антитромбоцитарной терапии – ацетилсалициловой кислоты (АСК) – снижена у пациентов с диабетом. Особенности фармакодинамики антиагрегантов при диабете, а также возможным способом повышения эффективности антитромбоцитарной терапии у таких пациентов посвятил свое выступление член-корреспондент НАМН Украины, руководитель отдела реанимации и интенсивной терапии ГУ «ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины» (г. Киев), доктор медицинских наук, профессор Александр Николаевич Пархоменко.

Профессор А.Н. Пархоменко подробно рассмотрел причины ухудшения тромбогенного статуса пациентов с СД на клеточном уровне, отметив, что тромбоциты – не просто клетки, которые формируют тромб. Тромбоциты выделяют цитокины, влияющие на активность моноцитов и полиморфноядерных нейтрофилов, обуславливая в значительной мере возникновение воспалительного процесса в сосудистой стенке и формирование эндотелиальной дисфункции. При СД происходит увеличение объема и массы тромбоцитов без изменения их количества, а внутри клеток усиливается метаболизм арахидоновой кислоты и синтез тромбоксана A_2 (TxA_2). Процесс активации тромбоцитов сопровождается также увеличением внутриклеточной концентрации ионов кальция и уменьшением – магния; повышается активность простагландинсинтазы и протеинкиназы C, снижается синтез и биодоступность оксида азота. Таким образом, активация тромбоцитов является одним из ключевых звеньев в патогенезе прогрессирования сосудистых поражений у пациентов с СД и, заблокировав этот процесс, можно снизить риск многих сердечно-сосудистых осложнений.

Основой антитромбоцитарной терапии в настоящее время остается АСК, эффективность которой в кардиологических дозах убедительно доказана в серии классических исследований и метаанализов, проведенных сообществом исследователей антитромбоцитарной терапии (Antithrombotic Trialists' Collaboration). Если целесообразность назначения АСК в целях первичной профилактики сердечно-сосудистых событий пациентам без установленного атеросклеротического заболевания (ишемической болезни сердца – ИБС, цереброваскулярного заболевания или заболевания периферических артерий) еще обсуждается экспертными обществами и зависит от баланса расчетного индивидуального сердечно-сосудистого риска и риска кровотечений, то роль АСК во вторичной профилактике у лиц, перенесших коронарные события или инсульт, не вызывает сомнений. Рекомендуемые в настоящее время кардиологические дозы АСК для профилактики сосудистых катастроф – 75-162 мг/сут в американских и 75-150 мг/сут в европейских клинических руководствах.

Однако при СД проблема заключается в том, что патофизиологические процессы, происходящие на фоне этого заболевания, препятствуют полной реализации

антиагрегантного эффекта АСК, что отражается на клинических исходах. Так, по данным метаанализа Antithrombotic Trialists' Collaboration, опубликованного в 2002 г., снижение риска сердечно-сосудистых событий при вторичной профилактике в общей популяции пациентов составило 22%, а в подгруппе пациентов с СД – только 7% без статистической достоверности.

Феномен истинной резистентности к терапии АСК у пациентов с СД, безусловно, заслуживает внимания как исследователей, так и клиницистов, ведь именно в этой популяции сердечно-сосудистые риски максимальны и неполноценность антитромбоцитарного действия АСК может оказаться фатальной. В рекомендациях Европейского общества кардиологов (ЕОК) по профилактике сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с диабетом и предиабетом в 2013 г. впервые появилось официальное патогенетическое объяснение ослабленного антитромбоцитарного эффекта АСК при СД. Суть объяснения сводится к тому, что прием АСК в низких дозах 1 р/сут может быть ассоциирован с неполным подавлением активности фермента циклооксигеназы-1 (ЦОГ-1) тромбоцитов и сохранением их повышенной активности (обусловленной TxA_2). Предполагается, что это происходит вследствие ускоренного обновления популяции тромбоцитов при СД. Другими словами, в 24-часовых интервалах между приемами доз АСК активность ЦОГ-1 может восстанавливаться в достаточной степени, что существенно ослабляет антиагрегантный эффект.

Поддерживающие эту позицию доказательства указывают на потенциально полезные эффекты применения АСК 2 р/сут у пациентов с СД и сердечно-сосудистыми заболеваниями. Проведены исследования, которые показывают, что удвоение дозы и кратности приема АСК у больных диабетом может обеспечить более эффективное



А.Н. Пархоменко

ингибирование реактивности тромбоцитов и позволить преодолеть барьер истинной резистентности. Данную гипотезу проверяли в открытом исследовании D. Capodanno и соавт. (2011), в котором изучали эффективность альтернативных режимов дозирования АСК у пациентов с коронарным атеросклерозом и СД, оценивая индуцированную коллагеном агрегацию тромбоцитов. В соответствии с дизайном исследования, пациентов, которые принимали АСК в дозе 81 мг/сут в течение минимум 1 нед, переводили в одну из четырех групп: на прием препарата 81 мг 2 р/сут, 162 мг 1 р/сут, 162 мг 2 р/сут или 325 мг 1 р/сут.

Пациенты контрольной группы продолжали принимать АСК по 81 мг 1 р/сут. Антитромбоцитарный эффект оценивали через 1 нед лечения. Согласно полученным результатам удвоение кратности приема АСК ассоциировалось с достоверной редукцией реактивности тромбоцитов (рис. 1). Стоит отметить, что на сегодня это первое исследование, в котором подтверждено усиление фармакодинамического эффекта АСК при удвоении кратности приема препарата.

Целесообразность такого подхода продемонстрирована и в другом исследовании – AVOCADO, в котором включили 304 пациента с СД 2 типа, исходно принимавших стандартную дозу (75 мг) АСК. 90 (35,4%) пациентов с высокой реактивностью тромбоцитов, определенной по коллаген/адреналин-индуцированному

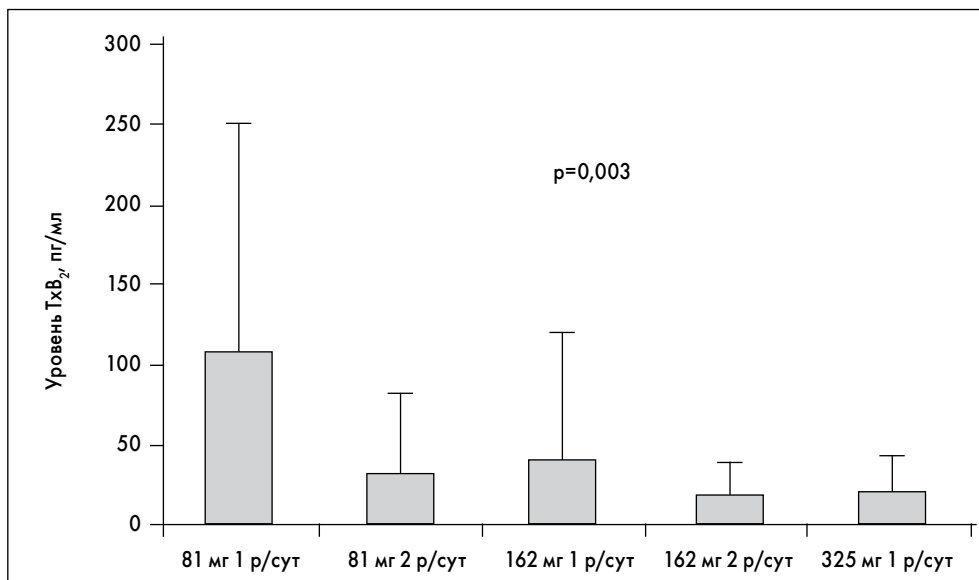


Рис. 1. Изменения уровня тромбоксана B₂ в группах исследования

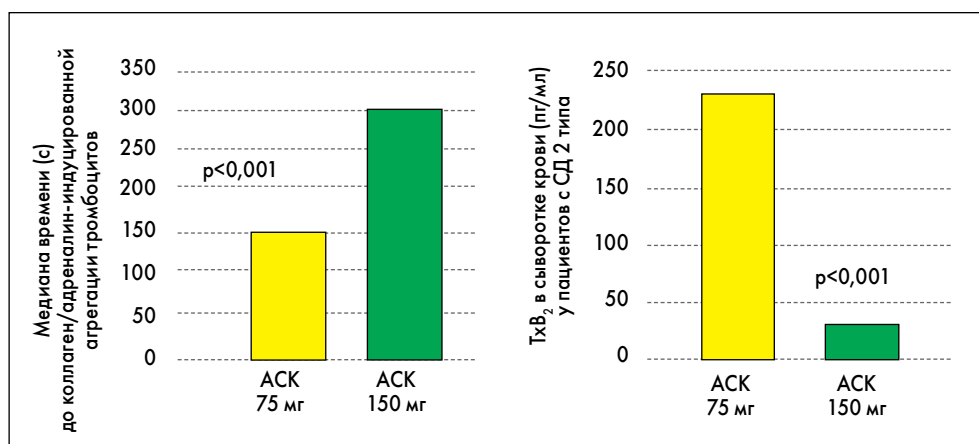


Рис. 2. Усиление антиагрегантного эффекта АСК в дозе 150 мг/сут по сравнению с дозой 75 мг/сут (M. Rosiak et al. Kardiologia Polska. 2013; 71 (6): 552-557)

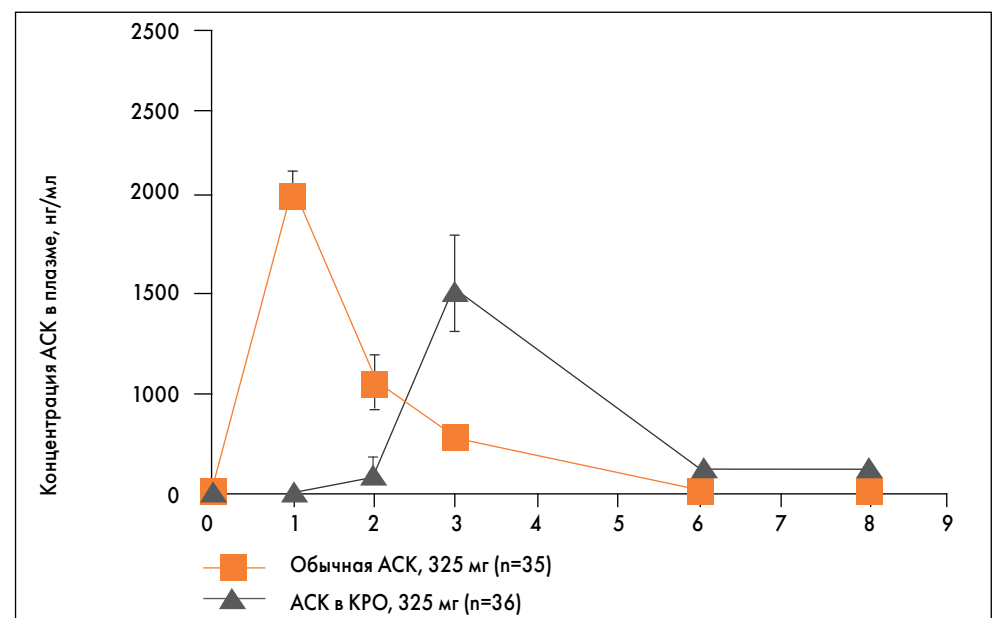


Рис. 3. Кривые концентрации АСК в плазме крови у пациентов с СД при приеме разных лекарственных форм демонстрируют различия биодоступности не в пользу препарата с КРО (D.L. Bhatt et al. J. Am. Coll. Cardiol. 2017; 69: 603-12)

время агрегации (СЕРІ-СТ), рандомизировали к приему двойной дозы АСК (150 мг) или 75 мг клопидогреля. В результате показано, что удвоение дозы АСК привело к достоверной пролонгации времени агрегации и снижению уровня ТхВ₂ в крови (рис. 2).

Возможно, результаты этих исследований будут учтены при составлении новых рекомендаций по антитромбоцитарной терапии у пациентов с СД. На сегодняшний день в инструкциях производителей АСК рекомендован ее прием 1 р/сут в диапазоне от 75 до 150 мг.

В ходе доклада были развенчаны два мифа относительно возможностей преодоления аспиринорезистентности.

Миф 1. Если пациент не чувствителен к АСК, его следует перевести на клопидогрель.

АСК и клопидогрель сопоставимы у пациентов со стабильной ИБС по эффективности, безопасности (в том числе по рискам развития любых кровотечений), а также по частоте развития истинной резистентности к молекуле. Но в соответствии с действующими рекомендациями ЕОК по ведению больных со стабильной ИБС (2013) и Национальным клиническим протоколом (2016) АСК в дозе 75-150 мг показана **всем пациентам** (класс рекомендации I, уровень доказательств А), а клопидогрель следует использовать в качестве альтернативного средства в случае **непереносимости** АСК (I, B). Кроме того, АСК является базисным компонентом двойной антитромбоцитарной терапии (ДАТ) у больных с острым коронарным синдромом или после стентирования коронарных артерий, в то время как клопидогрель является дополнительным компонентом.

Миф 2. Лекарственная форма АСК с кишечнорастворимой оболочкой (КРО) уменьшает частоту сердечно-сосудистых осложнений в большей степени из-за пролонгированного действия.

На самом деле замедленное высвобождение АСК и меньшая пиковая концентрация при приеме препарата с КРО препятствуют полной реализации эффекта препарата. Недавно в специальном исследовании было показано, что у пациентов с СД кишечнорастворимая форма АСК недостаточно

эффективно подавляет ТхВ₂ из-за сниженной биодоступности (рис. 3). Особенно опасным этот недостаток КРО может быть в острой ситуации — при нестабильной стенокардии, остром ИМ (ОИМ), инсульте, когда необходимо быстро подавить реактивность тромбоцитов.

Что говорят на этот счет рекомендации? В руководстве ЕОК по ведению пациентов с ОИМ с подъемом сегмента ST (2017) АСК рекомендуется всем пациентам без противопоказаний в первоначальной нагрузочной дозе 150-300 мг/сут и поддерживающей дозе 75-100 мг/сут длительно, независимо от стратегии лечения (высший класс рекомендации и уровень доказательств — I, A).

ДАТ в составе АСК и тикагрелора или прасугреля (или клопидогреля, если тикагрелор или прасугрель недоступны или противопоказаны) рекомендуется в течение 12 мес после чрескожного коронарного

вмешательства (ЧКВ), если нет противопоказаний, таких как повышенный риск кровотечения (I, A).

Рекомендации не содержат особых указаний относительно состава и дозировок антитромбоцитарной терапии у пациентов с СД. В руководстве ЕОК по ведению пациентов с ОИМ без подъема сегмента ST (2015) рекомендованы одинаковые подходы к антитромбоцитарной терапии у пациентов как с СД, так и без СД (I, C). Вместе с тем отмечено, что больные СД демонстрируют худший антитромбоцитарный ответ на актуальные режимы применения клопидогреля и АСК и менее благоприятные исходы после ЧКВ и коронарного шунтирования по сравнению с пациентами без СД.

Выводы

1. АСК остается основным компонентом антитромбоцитарной терапии кардиологических пациентов, в том числе с СД.

2. У пациентов с СД ослабление антитромбоцитарной активности низких доз АСК обусловлено патогенетическими причинами. Эффект АСК у этих больных отличается значительной вариативностью (особенно при использовании лекарственной формы с КРО), что влечет повышение риска тромботических событий.

3. На данный момент действующие клинические руководства в целом не предусматривают особых режимов терапии АСК для кардиологических пациентов с СД. Хотя повысить антитромбоцитарную эффективность АСК у этих пациентов возможно ее применением в дозе от 150 мг.

Подготовил **Дмитрий Молчанов**

Статья печатается при содействии
ООО «Такеда Украина».



Я

КАРДІОМАГНІЛ

Вибір, підказаний серцем

- Первинна і вторинна профілактика тромбоемболії¹
- Дозування відповідає рекомендаціям ESC² і АНА³
- Виробляється в Німеччині⁴

Діюча речовина: кислота ацетилсаліцилова. **Лікарська форма:** таблетки, вкриті плівковою оболочкою, по 75 мг. **Фармакотерапевтична група:** Антитромбоцитарні засоби. Інгібітори агрегації тромбоцитів, за винятком гепарину. АТХ В01А С06. **Фармакологічні властивості:** Ацетилсаліцилова кислота (АСК) є анальгетичним, протизапальним та жарознижувальним і антиагрегантним засобом. **Показання:** Гостра та хронічна ішемічна хвороба серця: профілактика повторного тромбоемболічного синдрому у пацієнтів віком від 50 років, у яких присутні фактори ризику розвитку захворювань серцево-судинної системи. **Противопоказання:** Гіперчутливість до АСК, іншим саліцилатам або до будь-якого компонента препарату, астма, спричинена застосуванням саліцилатів або НПЗП в анамнезі, гострі печінкові виразки, геморагічний діатез, ниркова, печінкова і серцева недостатність тяжкого ступеня, комбінація з метотрексатом. **Побічні реакції:** Шлунково-кишкові розлади: часті прояви та симптоми диспепсії, біль в епігастральній ділянці та абдомінальний біль. Внаслідок антиагрегантної дії на тромбоцити ацетилсаліцилова кислота може асоціюватися з ризиком розвитку кровотеч, подовженням часу кровотечі. Реакції підвищеної чутливості, включаючи астматичний стан, шкірні реакції легкого або середнього ступеня, а також з боку респіраторного тракту, шлунково-кишкового тракту та серцево-судинної системи, включаючи такі симптоми, як висипання, кропив'янка, набряк, свербіж, риніт, закладення носа, серцево-дихальна недостатність і дуже рідко — тяжкі реакції, включаючи анафілактичний шок. **Категорія відпуску:** Без рецепта — 30 таблеток, за рецептом — 100 таблеток. **Р. н. МОЗ України:** Кардіомагніл: UA/10141/01/01 від 15.01.2015 №11. **Виробник:** Такеда ГмБХ, місце виробництва Оранієнбург, Німеччина. 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 розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Повідомити про небажане явище або про скаргу на якість препарату Ви можете до ТОВ «Такеда Україна» за тел.: (044) 390 0909. 1. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Кардіомагніл. 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. Ресурси не посвідчені на лікарський засіб UA/10141/01/01 від 15.01.2015 №11. АНА (American Heart Association) — Американська асоціація серця, ESC (European Society of Cardiology) — Європейське товариство кардіологів. ТОВ «Такеда Україна»: 03110, м. Київ, вул. Солом'янська, 11, тел.: (044) 390 0909, факс: (044) 390 2929, www.takeda.ua

Справка «ЗУ»

Международные и национальные кардиологические общества рекомендуют применять АСК в дозе от 75 мг как для первичной профилактики тромбозов и сердечно-сосудистых заболеваний (например, острого коронарного синдрома) у пациентов с факторами сердечно-сосудистого риска (возраст, пол, артериальная гипертензия, СД, гиперхолестеринемия, ожирение, семейный анамнез сердечно-сосудистых заболеваний), 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 антитромбоцитарного 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) — Кардиомагніл (таблетки, покрытые пленочной оболочкой; одна таблетка содержит 75 мг АСК) и Кардиомагніл Форте (таблетки, покрытые пленочной оболочкой; одна таблетка содержит 150 мг АСК).