

Первичная и вторичная профилактика сердечно-сосудистых заболеваний у больных сахарным диабетом с помощью ацетилсалициловой кислоты

✉ С.Е. Мясоедова

Кафедра терапии и эндокринологии Института последипломного образования Ивановской государственной медицинской академии

В статье представлен обзор современных рекомендаций по первичной и вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с сахарным диабетом. Продемонстрированы преимущества кишечнорастворимой формы ацетилсалициловой кислоты в дозе 100 мг/сут в сравнении с обычной формой при плановом лечении. Рассмотрена проблема резистентности к ацетилсалициловой кислоте у больных сахарным диабетом и возможные пути ее решения.

Ключевые слова: кишечнорастворимая ацетилсалициловая кислота, сахарный диабет, первичная и вторичная профилактика сердечно-сосудистых заболеваний, аспиринорезистентность.

Сахарный диабет (СД) — это группа метаболических заболеваний, характеризующихся хронической гипергликемией [1]. В настоящее время СД по своей распространенности имеет характер глобальной неинфекционной эпидемии, он является наиболее опасным вызовом всему мировому сообществу и стоит в приоритете для национальных систем здравоохранения во всех странах [2]. Заболеваемость СД стремительно возрастает во всем мире, и, по прогнозам экспертов Всемирной организации здравоохранения, к 2030 г. количество больных СД увеличится в 1,5 раза — с 366 млн. до 552 млн., т.е. будет болеть каждый 10-й житель планеты. Основной группой риска развития СД являются так называемые “условно здоровые” лица с ожирением и метаболическим синдромом, их численность будет увеличиваться еще более стремительно — с 400 млн. в настоящее время до 800 млн. к 2030 г. В России, по данным Государственного регистра боль-

ных сахарным диабетом, зарегистрировано 3,779 млн. больных СД, среди которых подавляющее большинство (3,454 млн.) страдают СД 2-го типа. Как и во всем мире, повышение заболеваемости СД в России наблюдается преимущественно за счет этой группы. Сахарный диабет и **сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ)** часто тесно взаимосвязаны. С одной стороны, СД по своей значимости приравнивается к **ишемической болезни сердца (ИБС)** в связи со столь же высоким риском развития **инфаркта миокарда (ИМ)**, с другой стороны, у многих пациентов с ССЗ, в том числе с ИБС, имеется СД или предиабет [3]. У больных СД риск коронарного атеросклероза и ИБС повышен в 2–4 раза; у таких пациентов также отмечается значительно более высокий уровень смертности вследствие острого коронарного синдрома и ИМ в сравнении с пациентами без СД [4]. Сахарный диабет способствует повышению частоты церебрального атеросклероза, увеличению относительного риска развития мозгового инсульта в 4 раза и ухудшению его исходов,

Контактная информация: Мясоедова Светлана Евгеньевна, msemee@mail.ru

при наличии СД удваивается риск повторного инсульта и утраивается риск развития деменции, связанной с инсультом [3]. Особое значение повышение кардиоваскулярного риска имеет для лиц молодого трудоспособного возраста, страдающих СД.

Сосудистые нарушения и тромбоцитарная дисфункция при СД

Известно, что в основе ускоренного развития атеросклероза и высокого риска атеротромбоза при СД лежит ряд метаболических нарушений, таких как гипергликемия, дислипидемия, инсулинорезистентность, которые повышают выработку активных форм кислорода, образование конечных продуктов гликозилирования и активируют протеинкиназу С, что снижает биодоступность оксида азота и ослабляет его вазодилатационный, противовоспалительный и антитромботический эффекты. В результате развивается эндотелиальная дисфункция, которая проявляется вазоконстрикцией, субклиническим сосудистым воспалением и склонностью к тромбозу [3]. При СД имеют место как тромбоцитарные нарушения, так и дисбаланс коагуляционной и фибринолитической систем, что способствует образованию и поддержанию стабильности тромбов. В основе тромбоцитарных нарушений лежит повреждение кальциевого гомеостаза тромбоцитов, который регулирует секрецию, агрегацию и образование тромбосана. В результате повышается активность тромбоцитов и склонность к агрегации. Наряду с этим при СД повышена адгезия тромбоцитов за счет экспрессии гликопротеидов Ib и IIb/IIIa, а также снижен инсулинопосредованный антагонизм активации тромбоцитов и повышено содержание протромботических тромбоцитарных микрочастиц. В связи с этим применение **ацетилсалициловой кислоты (АСК)** как антиагреганта является неотъемлемой составляющей терапии при СД, направленной на предупреждение атеротромбоза [3].

Механизм действия АСК в низких дозах

Ацетилсалициловая кислота относится к группе **нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП)**, в основе механизма действия которых лежит ингибирование активности **циклооксигеназ (ЦОГ-1 и ЦОГ-2)**, регулирующих синтез простагландинов из арахидоновой кислоты. Эффекты АСК зависят от дозы. В низких дозах (50–325 мг/сут) АСК селективно и необратимо инактивирует (ацетилирует) ЦОГ-1, которая ответственна за образование простагландина H_2 – предшественника тромбосана A_2 . В результате в циркулирующих в крови тромбоцитах происходит менее чем максимальное (на 90%) уменьшение образования тромбосана A_2 , обладающего проагрегантным и сосудосуживающим действием [5, 6]. Функция тромбоцитов способна восстановиться в течение 3–4 дней после прекращения приема АСК. При этом низкие дозы АСК не оказывают действия на ЦОГ-2, участвующую в синтезе простаглицина, высвобождающегося в эндотелии сосудов и обеспечивающего противоположное тромбосану A_2 антиагрегантное и сосудорасширяющее действие. Поэтому низкие дозы АСК позволяют инактивировать тромбоциты и при этом не индуцируют артериальную гипертензию и повреждение почек в отличие от АСК в высоких дозах и других НПВП. Следует отметить также, что угнетение тромбосан- A_2 -зависимой функции тромбоцитов АСК не затрагивает P2Y₁₂-рецепторы тромбоцитов, которые являются точкой приложения тиенопиридинов [7]. Помимо ЦОГ-1-зависимого эффекта АСК снижает образование тромбина с последующим ослаблением тромбинопосредованных реакций, таких как активация XIII фактора, а также способствует лизису тромба и фибринолизу [8, 9].

В исследовании с участием здоровых добровольцев прием в течение 7 дней как простой, так и кишечнорастворимой формы АСК в дозе 100 мг/сут вызывал почти полное и в одинаковой степени выражен-

ное снижение образования тромбосана (на 90,1 и 86,5% соответственно), в то время как АСК в дозе 40 мг/сут снижала образование тромбосана A_2 в значительно меньшей степени [10]. Это позволило рекомендовать использование АСК в дозе 100–300 мг/сут в кишечнорастворимой форме как разумную альтернативу применению простой формы АСК для предупреждения гастроинтестинальных осложнений [10–12]. Таким образом, лекарственные формы АСК, покрытые кишечнорастворимой оболочкой, снижают риск повреждения слизистой оболочки желудка и связанных с этим геморрагических осложнений. Поэтому такие формы при длительном применении предпочтительны.

Наиболее широко применяемым в России препаратом с такими свойствами является Тромбо АСС (“Валеант”). Рутинное использование ингибиторов протонной помпы или цитопротективных агентов не рекомендуется у пациентов, получающих АСК в дозе до 100 мг/сут, так как отсутствуют крупные рандомизированные клинические исследования, в которых была бы продемонстрирована эффективность подобных протективных стратегий в снижении риска кровотечений из верхних отделов желудочно-кишечного тракта [6]. Механический перенос концепции защиты слизистой желудка с помощью антацидов для повышения безопасности низкодозовой АСК оказался несостоятельным. При клиническом изучении форм АСК, содержащих антацид, не было выявлено каких-либо их преимуществ перед обычными формами АСК [13]. Косвенным подтверждением нецелесообразности использования комбинации АСК + антацид является тот факт, что ни один подобный препарат не одобрен для применения FDA (Food and Drug Administration – Управление по контролю качества пищевых продуктов и медикаментов США) [14]. Пациентам с артритами рекомендуется избегать приема ибупрофена и напроксена, которые могут конкурировать с антиагрегантным эффектом АСК и нейтрализовать его.

Механизмы и причины аспиринорезистентности у больных СД

В последнее время привлекает внимание проблема аспиринорезистентности у больных СД. Этот феномен, по данным мета-анализа, встречается у 21,9% больных СД и у 15,8% лиц без СД при рутинном приеме АСК в дозе ≤ 100 мг/сут [15]. Предполагается, что аспиринорезистентность при СД может быть обусловлена следующими факторами:

1) низкой приверженностью больных к лечению, что прежде всего следует рассматривать в данном аспекте;

2) увеличением доли незрелых тромбоцитов и их ускоренным обновлением, что рассматривается сейчас как наиболее важная причина аспиринорезистентности при СД;

3) плохим метаболическим контролем заболевания (более высоким уровнем гликированного гемоглобина), который усугубляет дисфункцию тромбоцитов при СД [16].

Следует отметить, что частота аспиринорезистентности у пациентов с СД 1-го и 2-го типа одинаковая. В связи с ускоренным обновлением тромбоцитов при СД дискутируется вопрос об увеличении кратности приема АСК и повышении ее суточной дозы. Однако было установлено, что именно прием низких доз АСК (81 и 162 мг) 2 раза в день, а не увеличение дозы при однократном приеме (до 325 мг) способствует повышению антиагрегантного эффекта у больных СД с ИБС [17].

Применение АСК с целью вторичной профилактики

В целом ряде крупных клинических исследований, включающих больных СД, было доказано, что АСК при вторичной профилактике сердечно-сосудистых событий одинаково эффективна как у больных СД, так и у пациентов без СД [18]. Поэтому *больных СД с уже имеющимися ССЗ рекомендуется лечить так же, как и пациентов с ССЗ без СД.*

Эффективность АСК при вторичной профилактике подтверждена в последних метаанализах, в которых наблюдалось отчетливое снижение показателей смертности и нефатальных сердечно-сосудистых событий среди больных, перенесших ИМ, мозговой инсульт, коронарное шунтирование, ангиопластику, операции на периферических артериях или страдающих стенокардией [19]. Также была доказана эффективность АСК в дозе 50–162 мг/сут, но дальнейшее повышение дозы не увеличивало эффективность, а повышало риск кровотечений. Поэтому в настоящее время АСК для профилактики сердечно-сосудистых событий рекомендуется в указанном диапазоне доз в России, США и Европе [20–22]. Доказано, что именно такие дозы обеспечивают оптимальное соотношение риска и пользы и могут использоваться для постоянного приема у пациентов с хронической ИБС при отсутствии противопоказаний, в том числе у больных СД (класс рекомендаций I, уровень доказательности А).

Альтернативное назначение клопидогрела оправданно лишь при наличии противопоказаний к приему АСК – аллергии или непереносимости (класс рекомендаций I, уровень доказательности В), поскольку на сегодняшний день нет доказательств преимущества клопидогрела перед АСК. В группе пациентов высокого риска не выявлено достоверного снижения относительного риска развития ИМ, инсульта или смерти от ССЗ при двойной терапии в сравнении с монотерапией АСК, однако установлено повышение риска кровотечений [23]. В связи с этим комбинация АСК с клопидогрелом не рекомендуется для первичной профилактики и ее применение оправданно только у определенных категорий пациентов с ИБС из группы высокого риска (класс рекомендаций IIb, уровень доказательности В), а именно при остром коронарном синдроме и после установки стента [20, 22].

Таким образом, АСК необходимо использовать у всех больных ССЗ. Другие

антитромбоцитарные препараты с доказанной эффективностью, например клопидогрел, следует назначать пациентам с аллергией на АСК или ее непереносимостью. Показатель стоимость–эффективность для клопидогрела менее благоприятен, чем для АСК; кроме того, терапия клопидогрелом ассоциируется с более высоким риском кровоизлияний [24]. Применение АСК у больных СД с ССЗ имеет солидную доказательную базу и в настоящее время никем не оспаривается.

Противопоказанием к назначению АСК является аллергия на нее, геморрагический диатез, продолжающееся серьезное кровотечение, высокий риск возникновения кровотечения (эрозивно-язвенные поражения желудочно-кишечного тракта в фазе обострения, геморрагический инсульт), тяжелая печеночная недостаточность [5].

Применение АСК с целью первичной профилактики

В последнее время активно дискутируется вопрос о целесообразности использования АСК у больных СД с целью первичной профилактики [7, 16, 25]. Имеющиеся рекомендации по первичной профилактике кардиоваскулярных событий при СД базируются на экстраполяции данных, полученных при исследовании других групп высокого риска, и данных об эквивалентности риска у пациентов с СД и у пациентов с ИБС в отсутствие СД. В последних метаанализах были получены противоречивые результаты, которые во многом определяются индивидуальным риском развития ССЗ у пациента с СД. Данные крупномасштабных исследований (ETDRS (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study) и HOT (Hypertension Optimal Treatment)) свидетельствуют о благоприятном влиянии АСК в предупреждении ИМ и ишемического инсульта. Однако в значительном числе исследований наблюдалось умеренное или небольшое снижение количества сердечно-сосудистых событий при повышенном риске кровотечений. В связи с этим в настоя-

шее время Американская диабетическая ассоциация (American Diabetes Association) и Европейское общество кардиологов (European Society of Cardiology) в сотрудничестве с Европейской ассоциацией по изучению диабета (European Association for the Study of Diabetes) рекомендуют применение АСК с целью первичной профилактики у лиц с СД 1-го и 2-го типа в том случае, если 10-летний риск сердечно-сосудистых событий $>10\%$ [16]. *Согласно национальным рекомендациям Российской ассоциации эндокринологов, первичная профилактика АСК показана больным СД старше 50 лет с повышенным сердечно-сосудистым риском (как минимум один из основных факторов риска ССЗ: наследственная предрасположенность, артериальная гипертония, курение, дислипидемия, альбуминурия). Больным с доказанной аллергией на АСК можно вместо нее назначать клопидогрел (75 мг/сут). Терапия АСК не рекомендуется больным СД моложе 30 лет из-за недостатка данных относительно этой категории больных [1].*

Таким образом, АСК для первичной профилактики следует назначать больным СД лишь при высоком кардиоваскулярном риске и учитывать риск кровотечений. В будущем, очевидно, вопрос о показаниях к первичной профилактике у больных СД будет уточняться с учетом результатов дальнейших исследований. Требуется также решения вопроса об увеличении кратности приема АСК у таких пациентов с ускорен-

ным обновлением тромбоцитарного пула. Возможно, немаловажную роль в решении вопроса о назначении АСК будут играть дополнительные факторы: доказанная в крупномасштабных исследованиях эффективность в профилактике колоректального рака, риск развития которого повышен у больных СД 2-го типа [16].

Заключение

Применение АСК в низких дозах является краеугольным камнем как во вторичной, так и в первичной профилактике ССЗ у пациентов с СД. Ацетилсалициловая кислота в дозе 100 мг/сут (Тромбо АСС, "Валеант") столь же эффективна, как и простая форма АСК, при плановом применении, однако имеет преимущества в предупреждении осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта и у большинства больных не требует дополнительного назначения гастропротективных средств.

Следует учитывать возможность аспиринорезистентности у ряда больных СД, которая может быть связана с низкой приверженностью к приему препарата, плохим метаболическим контролем и нарушениями тромбогенеза. В связи с этим обсуждается вопрос об увеличении кратности приема АСК у больных СД.

*Со списком литературы вы можете ознакомиться на нашем сайте
www.atmosphere-ph.ru*

Primary and Secondary Prevention of Cardiovascular Diseases in Patients with Diabetes Mellitus using Acetylsalicylic Acid

S.E. Myasoedova

This article includes a review of current guidelines on primary and secondary prevention of cardiovascular diseases in patients with diabetes mellitus. It shows the benefits of enteric coated acetylsalicylic acid in a dose of 100 mg per day vs acetylsalicylic acid formulation for routine use. The review discusses the problem of aspirin resistance in patients with diabetes mellitus and its potential solutions.

Key words: enteric coated acetylsalicylic acid, diabetes mellitus, primary and secondary prevention of cardiovascular diseases, aspirin resistance.