

Антитромбоцитарная терапия у больных сахарным диабетом

Д.В. Дупляков

Медсанчасть ОАО «АВТОВАЗ». Тольятти, Россия

Antiplatelet therapy in patients with diabetes mellitus

D.V. Duplyakov

Medical Unit ОАО «AVTOVAZ». Tolyatti, Russia

В обзоре анализируются результаты клинических исследований по использованию антитромбоцитарных препаратов у больных сахарным диабетом (СД).

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет, антитромбоцитарная терапия

The review analyzes the results of clinical trials on antiplatelet therapy in diabetes mellitus (DM) patients.

Key words: Coronary heart disease, diabetes mellitus, antiplatelet therapy.

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) и среди них ишемическая болезнь сердца (ИБС) являются ведущей причиной нетрудоспособности и преждевременной смерти у больных сахарным диабетом (СД), а сам СД согласно современным взглядам считают эквивалентом ССЗ [1]. СД обладает прогностической значимостью, независимой от других факторов риска (ФР): артериальной гипертензии (АГ), микроальбуминурии (МАУ), ожирения (ОЖ), курения, дислипидемии (ДЛП) [2,3]. Риск развития ИБС, мозгового инсульта (МИ) и заболеваний периферических артерий (ЗПА) у больных СД выше в 2-4 раза по сравнению с пациентами без СД [4,5]. Прогноз у больного СД, еще не перенесшего инфаркт миокарда (ИМ), равен таковому у больного, перенесшего ИМ, но не страдающего СД [6].

Наличие у пациента сочетания ССЗ и СД накладывает печать взаимного отягощения. Госпитальный период ИМ у больных СД характеризуется большей вероятностью рецидивирующего течения [7,8]. Частота повторных ИМ за 7-летний период в популяционном исследовании Haffner SM, et al. 1998 [6] составила 45% у больных СД vs 19% у больных с нормальным уровнем гликемии; реваскуляризация миокарда сопряжена с более частыми осложнениями в раннем и отдаленном периодах [9,10].

Количество осложнений напрямую зависит от длительности анамнеза СД; каждые 10 лет риск

развития ИБС у больного СД увеличивается в 1,38 раза – 95% доверительный интервал (ДИ) 0,99-1,92, а риск смерти от ССЗ в 1,86 раза (ДИ 1,17-2,93) [11]. Если на момент постановки диагноза СД ЗПА диагностируются у 8% пациентов, то у лиц с 20-летним анамнезом распространенность ЗПА увеличивается до 45% [12].

Высокий риск осложнений у пациентов с СД определяют агрессивное развитие атеросклероза и склонность к тромбообразованию. При СД происходит нарушение функций большинства систем организма, ответственных за нормальную деятельность сердечно-сосудистой (СС) системы. Это относится к функции тромбоцитов и эндотелия, систем коагуляции и фибринолиза [13]. Как следствие нормальный баланс системы гемостаза смещается в рисковую зону тромбообразования.

Активация тромбоцитов и атеротромботические события

Пусковую роль в активации тромбоцитов играет контакт тромбогенных субстанций, таких как коллаген, тромбин, компоненты атеросклеротической бляшки, с поверхностными рецепторами тромбоцита. В результате чего запускается целый каскад событий, среди которых чрезвычайно важную роль играют освобождение арахидоновой кислоты из мембранных фосфолипидов и последующее образо-

вание тромбоксана А₂ (ТХА₂), обладающего мощными вазоконстрикторными свойствами.

Освобождение кальция и фосфорилизация внутриклеточных белков приводит к секреции из тромбоцитарных гранул аденозиндифосфата (АДФ) и целого ряда белков. В свою очередь, АДФ, связываясь с рецепторами, приводит к пространственным изменениям гликопротеинов (GP) IIb и IIIa на поверхности тромбоцита с формированием функционального гетеродимерного гликопротеинового IIb/IIIa комплекса, обладающего сродством к фибриногену.

В противовес этому механизму, для поддержания нормального потока крови, неповрежденный эндотелий вырабатывает простациклин и оксид азота (NO), ингибирующие активацию тромбоцитов и обладающие вазодилатирующими свойствами. В случае разрыва атеросклеротической бляшки кровь вступает в контакт с богатым липидами ее ядром, где происходит первое взаимодействие с высоко тромбогенными веществами, коими являются коллаген и тканевой фактор [14].

Формирование тромбоцитарного тромба сопровождается активацией плазменного коагуляционного каскада, приводящего к образованию тромбина. Он стимулирует и завершает агрегацию тромбоцитов, но, что более важно, является медиатором образования фибрина из фибриногена. Полимеризуясь в нерастворимый гель, фибрин создает матрикс для образования стабильного тромба. Внутрисосудистый рост тромба приводит к развитию стеноза артерии, степень которого зависит от баланса про- и антикоагуляторных факторов.

Диабетическая тромбоцитопатия

Повышение способности к агрегации и адгезии у пациентов с СД происходит по следующим причинам [15-18]: изменение проницаемости мембраны; изменение Ca²⁺ и Mg²⁺ гомеостаза – повышение мобилизации внутриклеточного Ca²⁺ и снижение внутриклеточной концентрации Mg²⁺; повышение метаболизма арахидоновой кислоты; увеличение синтеза ТХА₂; снижение продукции простациклина; снижение уровня антиоксидантов; снижение продукции NO; повышение экспрессии молекул адгезии.

Эти процессы наблюдаются уже на начальных стадиях СД любого типа и предшествуют развитию ССЗ [19]. Гиперреактивность тромбоцитов коррелирует с множеством биохимических нарушений. Изменение проницаемости мембраны тромбоцитов является следствием изменений в ее липидном составе или гликации мембранных белков [13]. Повышение метаболизма арахидоновой кислоты приводит к увеличению продукции ТХА₂ [20].

Увеличение мобилизации Ca²⁺ из внутриклеточных хранилищ приводит к росту его внутриклеточной концентрации [15]. Параллельно нарушению кальциевого гомеостаза, наблюдается снижение

внутриклеточной концентрации Mg²⁺, что также увеличивает способность тромбоцитов к агрегации и адгезии [21].

В тромбоцитах, полученных от пациентов с СД, снижено содержание NO и простациклина, которые в нормальных условиях угнетают реакции, происходящие на уровне тромбоцит – эндотелий, и благоприятствуют эндотелий-зависимой вазодилатации. Объем синтеза NO в тромбоцитах у больных СД 1 и 2 типа составляет не более половины от регистрируемого у здоровых лиц [16], при этом введение инсулина обладает стимулирующим эффектом на синтез NO [17].

Больные СД любого типа имеют избыток популяции тромбоцитов, способных выделять молекулы адгезии: активированный GP IIb/IIIa, лизосомальный GP53, тромбоспондин, Р-селектин [18]. Увеличенная экспрессия, например GP IIb/IIIa, у пациентов с СД приводит к повышению уровня плазменного фибриногена [22]. Кроме этого, молекулы адгезии позволяют тромбоцитам осуществлять взаимодействие с лейкоцитами и, возможно, играть определенную роль в процессе воспаления, повреждающего сосудистую стенку. В довершение всего, тромбоциты способны взаимодействовать с различными компонентами плазмы: гликозилированные липопротеиды низкой плотности (ЛНП), иммунные комплексы, фактор фон Виллебранда, повышающими способность к агрегации и адгезии [11].

Аспирин в первичной профилактике при СД

ADA (American Diabetes Association) рекомендует проводить первичную профилактику больным СД с высоким риском осложнений [23]. Для определения степени вероятного риска учитывают: семейный анамнез ИБС; курение; АГ; избыточную массу тела (МТ) >120% от идеального; макро- и МАУ; содержание общего холестерина (ОХС) >200 мг/дл, ХС ЛНП >100 мг/дл, ХС липопротеидов высокой плотности (ЛВП) <55 мг/дл у женщин и <45 мг/дл у мужчин, триглицеридов (ТГ) >200 мг/дл.

Основанием для подобных рекомендаций послужили результаты целого ряда крупных исследований (таблица 1). USPHS (U.S. Physicians' Health Study) – 5-летнее исследование по первичной профилактике, в котором приняли участие 22701 мужчина, без ССЗ, в т.ч. 533 с СД. В группе, принимавших 325 мг аспирина через день ИМ развился за время наблюдения у 4,0% vs 10,1% в группе плацебо – относительный риск (ОР) 0,56, 95% ДИ 0,45-0,70 (p<0,00001), хотя снижения риска смерти от ССЗ не отмечено – ОР 0,96; 95% ДИ 0,60-1,54 [24]. Аспирин достоверно снижал риск ИМ в возрастной группе >50 лет, его положительный эффект наблюдался при всех значениях ХС, но был наибольшим у мужчин с низким уровнем ХС.

В исследовании ETDRS (Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study), несмотря на то, что ас-

Аспирин в качестве первичной профилактики у больных СД

| Исследование | Число пациентов | Длительность наблюдения (лет) | Конечная точка | Дозировка (мг) | Аспирин | Плацебо | Снижение риска | p |
|--------------|-----------------|-------------------------------|----------------|----------------|---------|---------|----------------|------------|
| USPHS | 533 | 5 | ИМ | 325 ч/день | 4,0% | 10,1% | 0,44 | <0,00001 |
| ETDRS | 3,711 | 5 | ИМ | 650 ч/день | 9,1% | 12,3% | 0,72 | 0,038 |
| HOT | 1,501 | 3,8 | ИМ | 75 к/день | 2,3* | 3,6* | 0,64 | 0,002 |
| | | | ПКТ | | 8,9* | 10,5* | 0,85 | 0,03 |
| PPP | 4495 | 3,6 | ПКТ | 100 к/день | 6,3 | 8,2 | 0,77 | нет данных |

Примечание: * – событий на 1 тыс. пац/лет, ПКТ – первичная конечная точка.

пирин не замедлял прогрессирование ретинопатии, он достоверно, на 28%, снизил риск развития ИМ ($p=0,038$) за 5-летний период наблюдения, причем без увеличения частоты кровоизлияний в сетчатку или стекловидное тело [25]. Единственный недостаток исследования – его только с оговоркой можно рассматривать в контексте первичной профилактики, т. к. 6% пациентов, включенных в исследование, имели в анамнезе ИМ, а более 50% АГ.

В исследовании HOT (Hypertension Optimal Treatment) приняли участие 18790 пациентов с АГ, из них 1501 страдали СД. Больных рандомизировали на две группы, одна принимала аспирин (75 мг/день), другая плацебо [26]. Менее 10% пациентов ранее перенесли ИМ, МИ или имели другие ССЗ. Добавление аспирина к антигипертензивной терапии сопровождалось дополнительным 15% снижением частоты СС событий и 36% снижением частоты ИМ. У больных СД аспирин предупреждал развитие 2,3 случаев ИМ на 1000 чел/лет. Частота фатальных кровотечений в группах аспирина и плацебо оказалась одинаковой, хотя нефатальные кровотечения в два раза чаще имели место на фоне терапии аспирином.

Одно из последних исследований PPP (Primary Prevention Project), где у 4495 пациентов, имевших один или более ФР: АГ, гиперхолестеринемия (ГХС), СД, ОЖ, семейный анамнез ИМ, пожилой возраст, в течение 3,6 лет оценивали возможности первичной профилактики низкими дозами аспирина (100 мг/день) [27]. Аспирин достоверно снижал число летальных исходов, связанных с ССЗ (с 1,4% до 0,8%; ОР 0,56; ДИ 0,31-0,99) и общие СС осложнения (с 8,2% до 6,3%; ОР 0,77; ДИ 0,62-0,95).

В настоящее время в качестве первичной профилактики ADA рекомендует использовать у пациентов с высоким риском старше 30 лет кишечнорастворимые формы аспирина в дозе 81-325 мг [23]. Объединенные Британские рекомендации также предлагают с целью первичной профилактики использовать аспирин в дозе 75 мг/сутки [28]. Недавно подобные рекомендации опубликовала АНА (American Heart Association): в качестве превентивной стратегии пациентам высокого риска (10-летний риск развития ССЗ >10%) целесообразно ежедневно принимать 70-160 мг аспирина [29].

Вторичная профилактика аспирином при СД

С целью вторичной профилактики ADA рекомендует принимать 81-325 мг аспирина в день пациентам с СД и поражением крупных артерий – перенесенный ИМ, реваскуляризация миокарда, МИ и транзиторные ишемические атаки (ТИА), ЗПА, перемежающаяся хромота и/или стенокардия [23]. Мета-анализ основных исследований по вторичной профилактике, выполненный Группой по Исследованиям в Области Атеротромботической Терапии (АТС), подчеркивает протективное действие аспирина у большинства пациентов с высоким риском СС осложнений, включая больных СД [30].

Основу мета-анализа АТС составили результаты 287 исследований с участием 212000 пациентов высокого риска, имевших острые коронарные состояния или переносивших их в прошлом. Наиболее часто назначаемым препаратом был аспирин в дозе 75-325 мг/сутки. По эффективности низкие дозы 75-150 мг/сутки, по крайней мере, не уступали высоким, хотя было отмечено, что в острых ситуациях, скорее всего, потребуется более высокая нагрузочная доза – не менее 150 мг. В группах высокого риска у больных острым ИМ или МИ, с перенесенным ранее ИМ или МИ, ТИА, другими сосудистыми событиями антиромбоцитарная терапия достоверно, на 23% снижала частоту осложнений. В предыдущем мета-анализе, выполненном АТС, снижение частоты неблагоприятных СС событий имело место в разных подгруппах: в средних и старших возрастных группах, мужчин и женщин, больных АГ и без нее, больных СД и без него [31]. Эффективность низких доз не уступала высоким, но благоприятно сопровождалась меньшей частотой кровотечений. Существуют сведения, что в высоких дозах, >325 мг/сутки, аспирин, наоборот, может способствовать тромбообразованию, поскольку ингибирует синтез простаглицлина эндотелиальными клетками и тромбоцитами [32].

За счет приема аспирина частота неблагоприятных сосудистых событий у >4500 пациентов с СД снизилась с 23,5% у не принимавших аспирин до 19,3%, у находящихся на антиромбоцитарной терапии ($p<0,01$). В качестве сравнения – у 42000 пациентов без СД аспирин снижал частоту этих осложнений с 17,2% до 13,7% ($p<0,00001$). И хотя об-

шая частота сосудистых осложнений у больных СД оставалась значительно выше (с учетом их более высокого риска), эффективность терапии аспирином в этих группах можно считать сравнимой: аспирин предупреждал развитие 42 неблагоприятных событий у 1 тыс. пролеченных больных СД и 35 событий на каждую 1 тыс. пациентов без СД.

Антагонисты АДФ-рецепторов (тиенопиридины)

Тиклопидин и клопидогрель – антитромбоцитарные препараты, блокирующие связывание АДФ с пуриnergическими рецепторами 2 типа тромбоцитов в течение всей продолжительности их жизни (7-10 дней). Блокируя данный тип рецепторов, эти препараты предупреждают активацию GP IIb/IIIa рецепторов и последующую связь с фибриногеном (рисунок 1). Таким образом, механизм действия клопидогреля и тиклопидина отличается от имеющегося у аспирина [33].

Возможности тиклопидина по предупреждению микрососудистых осложнений у больных СД изучались в исследовании TIMAD (Ticlopidine In MicroAngiopathy of Diabetes) [34]. В этом исследовании не стремились оценить влияние тиклопидина на развитие СС осложнений. В общей сложности 435 пациентов с непролиферативной диабетической ретинопатией рандомизировали на две группы, принимавшие тиклопидин (250 мг/день) или плацебо, срок наблюдения – 3 года. Тиклопидин по данным флюоресцентной ангиографии на 67% снижал прогрессирование микроаневризм ($p=0,03$), а среди пациентов с инсулин-зависимым СД этот процент возрастал до 85% ($p=0,03$). У пациентов с инсулин-зависимым СД отмечался недостоверный рост числа вновь образованных сосудов. Результаты этого исследования подтверждают гипотезу участия тромбоцитов в патогенезе микрососудистых заболеваний у больных СД. В отличие от тиклопидина, аспирин в исследовании ETDRS не смог замедлить прогрессирование ретинопатии [25].

В исследовании CAPRIE (Clopidogrel vs. Aspirin

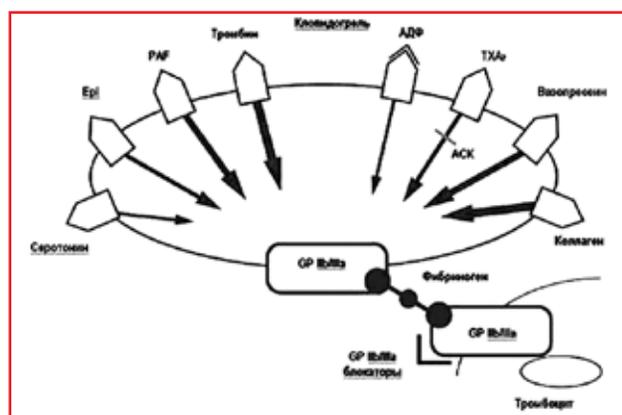
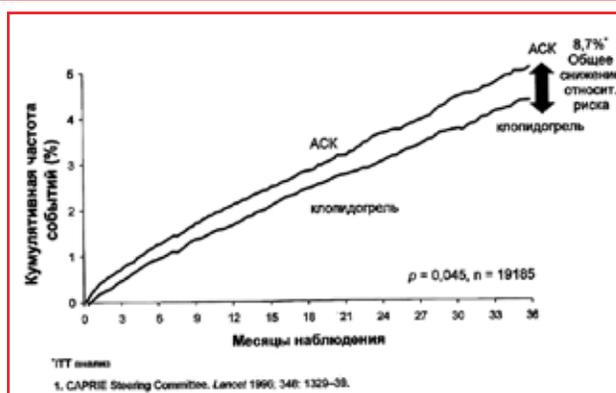


Рис. 1 Механизм действия антитромбоцитарных препаратов.



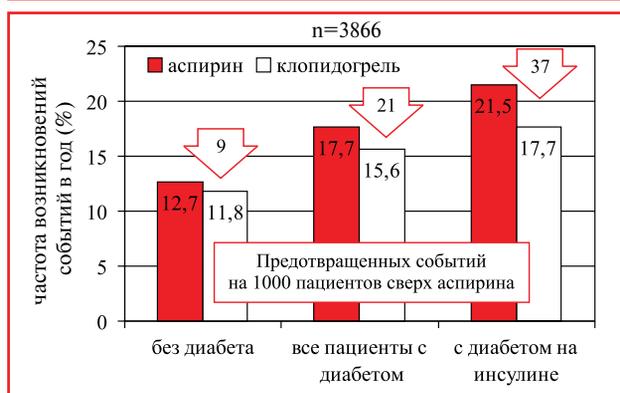
Примечание: АСК – ацетилсалициловая кислота.

Рис. 2 Влияние клопидогреля на число событий ПКТ в исследовании CAPRIE.

in Patients at Risk of Ischemic Events) сравнивались возможности 75 мг/сутки клопидогреля и 325 мг/сутки аспирина в масштабной популяции из 19185 пациентов, недавно перенесших ИМ, МИ или имевших достоверное поражение периферических артерий [35]. Согласно анамнестическим данным почти 20% пациентов страдали СД. Первичную конечную точку суммарно составили новые случаи СС смерти, ИМ и МИ. Длительность наблюдения – в среднем 1,9 года. Клопидогрель (рисунок 2), по сравнению с аспирином, снижал число СС катастроф в течение года на 8,7% ($p=0,043$); препарат имел преимущество перед аспирином в предупреждении фатальных и нефатальных ИМ – 5,2% vs 7,2% на аспирине, снижение риска 19,2% ($p=0,008$); МИ – снижение риска 5,2% и смерти 7,6%. Таким образом, клопидогрель оказался более эффективным, чем аспирин во вторичной профилактике, однако лечение аспирином обходится дешевле.

Позднее Bhatt D, et al. 2002 [36] опубликовали анализ результатов исследования CAPRIE в подгруппе больных СД. В общей сложности 1914 пациентов с СД находились в группе клопидогреля, 1952 принимали аспирин. Число СС событий составило 15,6% vs 17,7%, соответственно ($p=0,042$). Если терапия клопидогрелем по сравнению с аспирином у больных СД предупреждала 9 эпизодов ишемии на 1 тыс. пациентов, то у больных СД, лечившихся пероральными сахароснижающими препаратами, уже 21 эпизод, а у находившихся на лечении инсулином – 37 на 1 тыс. пролеченных пациентов (рисунок 3).

В исследовании CURE (Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events), сравнивались комбинированное лечение аспирином в сочетании с клопидогрелем и терапия только аспирином [37]. Целевая группа – 12562 пациента с острым коронарным синдромом (ОКС) без подъема сегмента ST, которые принимали β -блокаторы, гепарин и другую необходимую терапию. Пациентов рандомизировали к приему клопидогреля (300 мг нагрузочная доза, а затем 75 мг/сут) или плацебо в дополнение к аспи-



Примечание: Регистрируемые события: ИИ, ИМ, сосудистая смерть, госпитализация (цит. по [36]).

Рис. 3 Анализ результатов CAPRIE в подгруппе больных СД.

рину, длительность наблюдения составляла от 3 до 12 месяцев.

Комбинация клопидогреля и аспирина оказалась на 20% эффективнее – ОР 0,80; 95% ДИ 0,72-0,90 ($p < 0,001$), чем только аспирин в снижении комбинированной конечной точки – СС смерть, нефатальный ИМ, МИ (рисунк 4). Анализ, проведенный в подгруппах, обнаружил постоянство этого эффекта у всех пациентов, в т.ч. у больных СД. Клопидогрель в сочетании с аспирином (гепарином) у больных СД предупреждал 25 случаев СС смерти, ИМ и МИ в течение 9 месяцев лечения – частота событий 14,2% vs 16,7% соответственно с и без клопидогреля, и 20 случаев у больных без СД – 7,9% vs 9,9% соответственно.

Добавление клопидогреля к стандартной терапии, включая блокаторы рецепторов GP IIb/IIIa, имело дополнительные преимущества. Вторичная конечная точка (сумма тех же осложнений плюс случаи "рефрактерной" ишемии) также достоверно снижалась – снижение риска 0,84 ($p < 0,001$). И хотя риск массивных кровотечений у пациентов на комбинированной терапии оказался достоверно выше – 3,7% vs 2,7%, число угрожающих жизни кровоте-

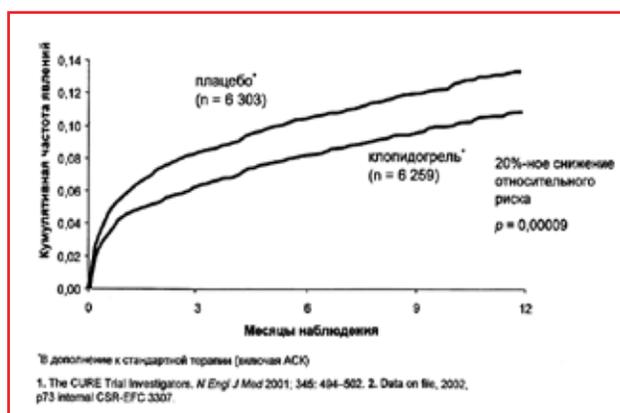


Рис. 4 Снижение ОР на фоне терапии клопидогрелем в исследовании CURE.

чений достоверно не увеличилось.

Основываясь, в т.ч. и на результатах исследования CURE (Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events), ACC (American College of Cardiology) и АНА в 2002 году выпустили новую версию рекомендаций по лечению нестабильной стенокардии и ИМ без зубца Q [38]. В связи с тем, что в ходе исследований эффективность клопидогреля была доказана в отношении раннего назначения и для длительного приема, рекомендуется как можно раньше назначать клопидогрель в дополнение к аспирину пациентам с клиникой нестабильной стенокардии и ИМ без зубца Q, а также пациентам с высоким АД толерантным к аспирину. Рекомендуемая продолжительность приема клопидогреля пациентам, находящимся на медикаментозной терапии и тем, кому проведена ангиопластика, составляет 9 месяцев.

Несмотря на то, что при длительном приеме (>30 дней) регистрировались случаи серьезных кровотечений, ни одного случая угрожающих жизни кровотечений отмечено не было. Таким образом, преимущества приема комбинации клопидогреля с аспирином превышают риск возможных серьезных кровотечений. Однако необходимо помнить об обязательной отмене клопидогреля по меньшей мере за 5 дней до выполнения аортокоронарного шунтирования.

Блокаторы рецепторов GP IIb-IIIa

Мета-анализ шести исследований по применению блокаторов GP IIb/IIIa у больных ОКС указывает на возможность снижения осложнений ОКС у больных СД [39]. В мета-анализ вошли 6458 больных СД из следующих исследований: PRISM (Platelet Receptor Inhibition for Ischemic Syndrome Management), PRISM-PLUS (Platelet Receptor Inhibition for Ischemic Syndrome Management in Patients Limited by Unstable Signs and Symptoms), PARAGON (Platelet IIb/IIIa Antagonists for Reduction of Acute Coronary Events in a Global Organization Network), PURSUIT (A and B, Platelet IIb/IIIa in Unstable Angina: Receptor Suppression Using Integrilin Therapy), GUSTO IV (Global Utilization of Streptokinase and Tissue-Plasminogen Activator for Occluded Arteries). У больных СД блокаторы рецепторов GP IIb/IIIa значительно снижали 30-дневную смертность с 6,2% до 4,6% ($p=0,007$), при этом у пациентов без СД (более 22000 человек) выживаемость не увеличилась. Наибольший эффект у больных СД блокаторы рецепторов GP IIb/IIIa имели у тех пациентов, которым выполняли ангиопластику. Они снизили 30-дневную смертность с 4% до 1,2% ($p=0,002$). Большое число пациентов и неблагоприятных событий – 339 летальных исходов, включенных в этот мета-анализ, служит сильной доказательной базой в поддержку концепции агрессивной антиромбоцитарной терапии у больных СД и ОКС.

Безопасность антитромбоцитарной терапии

Аспирин, как и все нестероидные противовоспалительные препараты, способен повреждать слизистую желудка и вызывать кровотечения. В редких случаях он может стать причиной таких тяжелых осложнений, как, например, внутримозговые кровоизлияния. Побочные эффекты аспирина имеют четкую дозозависимость и могут быть снижены благодаря использованию кишечнорастворимых форм. Однако не следует забывать, что у ряда пациентов аспирин может проявить свою токсичность в низких дозах, а также о том, что при ОКС использование кишечнорастворимых форм аспирина не рекомендуется.

Из положительных моментов следует подчеркнуть, что аспирин не повышает риск внутримозгового кровоизлияния у пациентов с хорошо контролируемой АГ [26], а также не увеличивает риск кровоизлияния в сетчатку или стекловидное тело [25].

Главным отрицательным моментом тиклопидина служит его потенциальная способность угнетать костный мозг. В клинических исследованиях тяжелую нейтропению и/или агранулоцитоз регистрировали приблизительно у 1% из 2,048 пациентов, перенесших МИ [40]. В исследовании TASS (Ticlopidine Aspirin Stroke Study) появление нейтропении отмечали у 2,4% пациентов, получавших тиклопидин (абсолютное число нейтрофилов <1200 клеток/мм³), а выраженную нейтропению (<450 клеток/мм³) — у 0,9%. Существует опасность развития тромбоцитопенической пурпуры, которая в отсутствие лечения может стать фатальной. Во время клинических испытаний препарата был зарегистрирован единственный подобный случай; в последующем, в период 1992-1997 гг, американскими врачами описано около 100 случаев [41]. Оценочная частота пурпуры, вызванной приемом тиклопидина, составляет 1 случай на 2-4 тыс. пациентов, принимающих этот препарат, что требует обязательного гематологического контроля в первые три месяца лечения.

В отличие от тиклопидина, клопидогрель не обнаружил токсичности ни в отношении костного мозга, ни в культуре ткани, ни во время клинических испытаний. Частота развития нейтропении в исследовании CAPRIE (0,1%) оказалась сопоставимой с таковой у аспирина (0,17%), различий в частоте тромбоцитопении не отмечено [35]. Среди миллионов пациентов, принимающих клопидогрель по всему миру, зарегистрировано 11 случаев похожих на тромбоцитопеническую пурпуру, из них только в 5 случаях ее развитие связали непосредственно с приемом клопидогреля, т.к. она возникла в первые две недели терапии [40]. 10 из 11 случаев закончились выздоровлением после переливания плазмы. Таким образом, врачи, использующие в своей практике клопидогрель, должны учитывать вероятность возможных осложнений в первые две недели терапии, что, однако, не требует мониторинга состояния крови.

В исследовании CURE комбинированная терапия клопидогрелем и аспирином сопровождалась ростом частоты кровотечений — 3,7% vs 2,7% у аспирина, ОР 1,38, (p=0,001). Наиболее частыми локализациями были места пункций и желудочно-кишечный тракт, вместе с тем рост числа фатальных или внутримозговых кровотечений отсутствовал [37].

Согласно данным мета-анализа блокаторы рецепторов GP IIb/IIIa вызывали серьезные экстракраниальные кровотечения с частотой 23 случая на 1 тыс. пролеченных пациентов [30]. Фатальные кровотечения встречались крайне редко, а внутримозговые были единичными: для сочетанного назначения блокаторов рецепторов GP IIb/IIIa и аспирина — 0,2% vs 0,1% для аспирина (p=нд).

Заключение

Больные СД относятся к группе высокого риска развития ишемических осложнений, включая смерть, ИМ, МИ и ЗПА. СД уже на ранних этапах характеризуется нарушением функции тромбоцитов. В связи с тем, что нарушение агрегации тромбоцитов играет ключевую роль в процессе тромбообразования, антитромбоцитарные препараты должны рассматриваться как обязательный компонент превентивной терапии.

Стратегия первичной профилактики аспирином на сегодняшний день доказана по меньшей мере в трех исследованиях. ADA рекомендует использовать низкие дозы кишечнорастворимого аспирина у пациентов с СД >30 лет. Вместе с тем у больных СД можно только условно говорить о первичной профилактике, т.к. прогноз у пациента с СД, но без ИМ, и у пациента, перенесшего ИМ, но не страдающего СД, одинаков. Таким образом, налицо ситуация, когда необходим первоначально «агрессивный» подход к антитромбоцитарной терапии для профилактики осложнений у больных СД, еще не имеющих клинической симптоматики ИБС [42].

В идеале вторичная профилактика обязательно должна осуществляться у всех больных СД и с макрососудистыми осложнениями: перенесенный ИМ, реваскуляризация миокарда, МИ, ТИА, ЗПА. Блокатор АДФ-рецепторов — клопидогрель, в двух исследованиях (CAPRIE и CURE) значительно снижал вероятность неблагоприятных событий, чем традиционная терапия аспирином. Кроме этого, предлагается использовать клопидогрель в качестве препарата первой линии в случае непереносимости аспирина или наличия других противопоказаний к его назначению. Важно, что в отличие от аспирина, тиенопиридины не снижают своей антитромбоцитарной активности у больных с гипергликемией [43].

Данные уже завершенных исследований и мета-анализов у пациентов с ОКС подтверждают положительный эффект сочетанного назначения у больных СД клопидогреля и аспирина или, в качестве альтернативы — блокаторов GP IIb/IIIa и аспирина [44].

Литература

1. Nathan DM. Long-term complications of diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993; 328: 1676-85.
2. Reaven GM. Banting Lecture 1988: Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988; 37: 1595-607.
3. Pahor M, Psaty BM, Furberg CD. New evidence on the prevention of cardiovascular events in hypertensive patients with type 2 diabetes. *J Cardiovasc Pharmacol* 1998; 32 (Suppl. 2): S18-23.
4. Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, Wentworth D. Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care* 1993; 16: 434-44.
5. Brand FN, Abbott RD, Kannel WB. Diabetes, intermittent claudication, and risk of cardiovascular events. *Diabetes* 1989; 38: 504-9.
6. Haffner SM, Lehto S, R nnemaa T, et al. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998; 339: 229-34.
7. Cantrill JA, D'Emanuele A, Dornan TL, Garcia S. A survey of drug treatment and outcomes in diabetic patients with acute myocardial infarcts. *J Clin Pharm Ther* 1995; 20: 207-13.
8. MacDonald TM, Butler R, Newton RW, Morris AD, for the DARTS/MEMO Collaboration. Which drugs benefit diabetic patients for secondary prevention of myocardial infarction? *Diabet Med* 1998; 15: 282-9.
9. Kip KE, Faxon DP, Detre KM, et al. Coronary angioplasty in diabetic patients: the National Heart, Lung, and Blood Institute Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty Registry. *Circulation* 1996; 94: 1818-25.
10. Stein B, Weintraub WS, Gebhart SP, et al. Influence of diabetes mellitus on early and late outcome after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Circulation* 1995; 91: 979-89.
11. Fox CS, Sullivan L, D'Agostino RB, Wilson PW. The Significant Effect of Diabetes Duration on Coronary Heart Disease Mortality. The Framingham Heart Study. *Diabetes Care* 2004; 27(3): 704-8.
12. Colwell JA. Clinical trials of antiplatelet agents in diabetes mellitus: rationale and results. *Semin Thromb Hemost* 1991; 17: 439-44.
13. Joki R, Colwell JA. Arterial thrombosis and atherosclerosis in diabetes. *Diabetes Metab Rev* 1997; 5: 1-15.
14. Davies MJ. Stability and instability: two faces of coronary atherosclerosis: the Paul Dudley White Lecture 1995. *Circulation* 1996; 94: 2013-20.
15. Watala C, Boncer M, Golanski J, et al. Platelet membrane lipid fluidity and intraplatelet calcium mobilization in type 2 diabetes. *Eur J Haematol* 1998; 61: 319-26.
16. Martina V, Bruno GA, Trucco F, et al. Platelet cNOS activity is reduced in patients with IDDM and NIDDM. *Thromb Haemost* 1998; 79: 520-2.
17. Trovati M, Anfossi G, Massucco P, et al. D. Insulin stimulates nitric oxide synthesis in human platelets and, through nitric oxide, increases platelet concentrations of both guanosine-3', 5'-cyclic monophosphate and adenosine-3', 5'-cyclic monophosphate. *Diabetes* 1997; 46: 742-9.
18. Tschoepe D, Rauch U, Schwippert B. Platelet-leukocyte-cross-talk in diabetes mellitus. *Horm Metab Res* 1997; 29: 631-5.
19. Mandal S, Sarode R, Dash S, Dash RJ. Hyperaggregation of platelets detected by whole blood platelet aggregometry in newly diagnosed noninsulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Clin Pathol* 1993; 100: 103-7.
20. Halushka PV, Rogers RC, Loadholt CB, Colwell JA. Increased platelet thromboxane synthesis in diabetes mellitus. *J Lab Clin Med* 1981; 97: 87-96.
21. Gawaz M, Ott I, Reiningner AJ, Neumann FJ. Effects of magnesium on platelet aggregation and adhesion: magnesium modulates surface expression of glycoproteins on platelets in vitro and ex vivo. *Thromb Haemost* 1994; 72: 912-8.
22. Leet H, Paton RC, Passa P, Caen JP. Fibrinogen binding and ADP-induced aggregation in platelets from diabetic subjects. *Thromb Res* 1981; 24: 143-50.
23. American Diabetes Association: Aspirin therapy in diabetes (Position Statement). *Diabetes Care* 2003; 26(Suppl.1): S87-8.
24. Steering Committee of the Physicians' Health Study Research Group: Final report on the aspirin component of the ongoing Physicians' Health Study. *N Engl J Med* 1989; 321: 129-35.
25. ETDRS Investigators: Aspirin effects on mortality and morbidity in patients with diabetes mellitus. *JAMA* 1992; 268: 1292-300.
26. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, et al, for the HOT Study Group: Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. *Lancet* 1998; 351: 1755-62.
27. Collaborative Group of the Primary Prevention Project: Low-dose aspirin and vitamin E in people at cardiovascular risk: a randomized trial in general practice. *Lancet* 2001; 357: 89-95.
28. Joint British recommendations on prevention of coronary heart disease in clinical practice. *Heart* 1998; 80(Suppl 2): S1-29.
29. Pearson TA, Blair SN, Daniels SR, et al. AHA guidelines for primary prevention of cardiovascular disease and stroke: 2002 update. Consensus panel guide to comprehensive risk reduction for adult patients without coronary or other atherosclerotic vascular diseases (AHA Scientific Statement). *Circulation* 2002; 106: 388-91.
30. Antithrombotic Trialists' Collaboration: Collaboration meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002; 324: 71-86.
31. 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.
32. Colwell JA. Aspirin therapy in diabetes. *Diabetes Care* 1997; 20: 1767-71.
33. Foster CJ, Prosser DM, Agans JM, et al. Molecular identification and characterization of the platelet ADP receptor targeted by thienopyridine antithrombotic drugs. *J Clin Invest* 2001; 107: 1591-8.

34. TIMAD Study Group: Ticlopidine treatment reduces the progression of nonproliferative diabetic retinopathy. Arch Ophthalmol 1990; 108: 1577-83.
35. CAPRIE Steering Committee: A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). Lancet 1996; 348: 1329-39.
36. Bhatt D, Marso S, Hirsch A, et al. Amplified benefit of clopidogrel versus aspirin in patients with diabetes mellitus. Am J Cardiol 2002; 90: 625-8.
37. The Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial Investigators: Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. N Engl J Med 2001; 345: 494-502.
38. Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, et al. ACC/AHA Guideline Update for the management of patients with unstable angina and non-ST elevation myocardial infarction-2002. Summary article. Circulation 2002; 106(14): 1893-900.
39. Roffi M, Chew DP, Mukherjee D, et al. Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors reduce mortality in diabetic patients with non-ST-segment-elevation acute coronary syndromes. Circulation 2001; 104: 2767-71.
40. Bennett CL, Connors JM, Carwile JM, et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura associated with clopidogrel. N Engl J Med 2000; 342: 1773-7.
41. Colwell JA, Nesto RW. The Platelet in Diabetes. Diabetes Care 2003; 26: 2181-8.
42. John JM, Bhatt DL. Management of acute coronary syndrome in diabetes mellitus. Herz. 2004; 29(5): 532-41.
43. De La Cruz JP, Arrebola MM, Villalobos MA, et al. Influence of glucose concentration on the effects of aspirin, ticlopidine and clopidogrel on platelet function and platelet-subendothelium interaction. Eur J Pharmacol 2004; 484(1): 19-27.
44. Colwell JA. Antiplatelet agents for the prevention of cardiovascular disease in diabetes mellitus. Am J Cardiovasc Drugs 2004; 4(2): 87-106.

Поступила 08/10-2004