

Пациент с сахарным диабетом после перенесенного острого коронарного события. Как улучшить прогноз?

О.А. Барбараш, д.м.н., проф., член-корр. РАН, директор¹, зав. кафедрой кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии²

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», г. Кемерово

²ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Кемерово

Patient with diabetes after acute coronary event. How to improve forecast?

O.L. Barbarash

Research Institute for Complex Problems of Cardiovascular Diseases, Kemerovo State Medical University; Kemerovo, Russia

Резюме

Пациенты с сахарным диабетом (СД) характеризуются более высоким риском развития атеротромботических событий, чем пациенты без СД. Одними из причин этого являются высокая реактивность и скорость обмена тромбоцитов. Роль аспирина в профилактике сердечно-сосудистых событий у пациентов с СД без атеротромботических событий в анамнезе неясна. У пациентов с перенесенными тромбоэмболическими событиями в анамнезе аспирин полезен для профилактики сердечно-сосудистых. Доступные данные свидетельствуют в пользу того, что пациенты с СД и острым коронарным синдромом (ОКС) получают большую пользу от применения более агрессивных антитромбоцитарных препаратов, чем клопидогрел (в добавление к аспирину), которые позволяют снизить ишемический риск у пациентов с СД в равной или большей степени по сравнению с пациентами без СД. К таким препаратам относятся тикагрелор (у пациентов с ОКС вне зависимости от исходной стратегии лечения) и prasugrel (у пациентов с инвазивной стратегией лечения). Для пациентов с СД, высоким ишемическим и низким геморрагическим рисками пролонгирование двойной антитромбоцитарной терапии более года со сниженной дозой тикагрелора (60 мг два раза в день) способно сопровождаться снижением ишемического риска.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, сахарный диабет, антиагреганты, тикагрелор.

Summary

Patients with diabetes mellitus are characterized by a higher risk of developing atherothrombotic events than patients without diabetes. One of the reasons for this is the high reactivity and rate of platelet metabolism. The role of aspirin in the prevention of cardiovascular events in patients with diabetes without a history of atherothrombotic events is unclear. In patients with a history of thromboembolic events, aspirin is useful for cardiovascular prophylaxis. Available data suggest that patients with diabetes and acute coronary syndrome (ACS) will benefit more from using more aggressive antiplatelet drugs than clopidogrel (in addition to aspirin), which will reduce the ischemic risk for patients with diabetes of equal or greater degree compared with patients without diabetes. These drugs include ticagrelor (in patients with ACS, regardless of the initial treatment strategy) and prasugrel (in patients with an invasive treatment strategy). For patients with diabetes, high ischemic and low hemorrhagic risks, prolonging double antiplatelet therapy for more than a year with a reduced dose of ticagrelor (60 mg twice a day) can be accompanied by a decrease in ischemic risk.

Key words: myocardial infarction, diabetes mellitus, antiplatelet agents, ticagrelor.

Проблема коморбидных состояний у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) не нова. В литературе обсуждаются вопросы, отражающие необходимость активного выявления, коррекции и роли коморбидной патологии в стратификации риска пациентов с ОКС [1, 2]. Особенно актуально сочетание ишемической болезни сердца (ИБС) и инфаркта миокарда (ИМ), в частности, с различными проявлениями нарушений углеводного обмена. При ОКС у 69–77% больных выявляется инсулинорезистентность, а у 22–45% впервые диагностируется сахарный диабет (СД) второго типа. Этот показатель прогрессивно увеличивается,

что объясняется общим постарением населения, а также совершенствованием подходов к активному выявлению пациентов с нарушениями углеводного обмена. Известно, что у пациентов с СД риск развития ИМ в два раза выше, чем у лиц без нарушений гликемического обмена. Кроме того, наличие СД у пациентов с ИМ ассоциируется с меньшей госпитальной и отдаленной выживаемостью [3]. Увеличение риска развития сердечно-сосудистых событий, в том числе смертельного исхода у пациентов с ИБС и СД, является результатом комбинации многочисленных состояний, таких как артериальная гипертензия, ожирение, дислипиде-

мия. Неудовлетворительный контроль над большинством сердечно-сосудистых факторов риска, свойственных пациентам с СД, подчеркивает необходимость поиска более агрессивных стратегий профилактики, особенно у пациентов с ранее перенесенными сосудистыми событиями [4].

Основные причины высокого сердечно-сосудистого риска при СД

Пациенты с СД имеют большой набор метаболических факторов, определяющих высокий сердечно-сосудистый риск (гипергликемия, инсулинорезистентность, гиперинсулинемия). Для СД любого типа характерна

высокая реактивность тромбоцитов. Изменения в сосудисто-тромбоцитарном звене гемостаза при СД играют важную роль в развитии тромбоза и прогрессировании атеросклеротического поражения сосудов. Результаты исследований, проведенных в последние годы, показали, что у пациентов с СД увеличен объем тромбоцитов, повышена чувствительность тромбоцитов к индукторам агрегации, высок процент резистентности к антиагрегантам [5].

Наряду с общими механизмами тромбообразования у пациентов с СД в процесс тромбогенеза вовлечены механизмы, связанные с нарушением углеводного обмена: гипергликемия, дефицит инсулина, инсулинорезистентность, метаболические и клеточные нарушения. Перечисленные факторы увеличивают риск тромбообразования и вероятность развития ОКС. СД характеризуется усилением естественных механизмов активации тромбоцитов и снижением уровня эндогенных ингибиторов агрегации. Например, одним из инсулин-опосредованных механизмов увеличения агрегационных свойств тромбоцитов являются повышение концентрации внутриклеточного кальция и его ионизация, сопровождающиеся снижением экспрессии простаглицлинового рецептора. При этом нарушается равновесие между простаглицлином, мощным ингибитором агрегации тромбоцитов, и тромбоксаном, стимулятором их агрегации, в пользу последнего [6, 7].

В условиях гипергликемии, в том числе за счет развития гиперосмолярности крови, происходит гликирование поверхностных белков тромбоцитов с последующим повышением концентрации медиаторов, стимулирующих их активацию, — протеинкиназы C и PAR-1, что приводит к тромбинемии, изменению структуры тромбоцитов и повышению их адгезивных свойств [8]. При этом постепенно повышается уровень Р-селектина, экспрессируемого тромбоцитами, что способствует развитию тромбоцитарно-лейкоцитарной адгезии. У лиц со стабильными формами ИБС уровень Р-селектина повышен, достигая максимальной

концентрации в случае развития ОКС [9]. У пациентов с СД даже в отсутствие ИБС концентрация Р-селектина превышает нормальный уровень и зависит от длительности заболевания [10]. При хронической гипергликемии не только меняется морфология тромбоцитов, но и ускоряется их продукция. Так, Guthikonda S. *et al.* показали [11], что чем выше процент циркулирующих ретикулярных тромбоцитов, тем ниже чувствительность к компонентам двойной антитромбоцитарной терапии (ДАТ).

Помимо перечисленного доказано, что СД является провоспалительным состоянием; даже в отсутствие ИБС уровни маркеров воспаления у пациентов с СД повышены. Известно, что фактор некроза опухолей альфа, С-реактивный белок, интерлейкин-6 влияют на свертывающую систему крови посредством усиления экспрессии рецептора тромбоцитов Fc gamma RIIA [12]. В таких условиях чрезмерное образование оксидантов — супероксидных анионов — приводит к подавлению синтеза антиоксидантов, в том числе тромбоцитарных, и к повышению экспрессии Р-селектина и поверхностных протеинов и гликопротеинов (ГП), в частности, ГП Ib и Ib/IIIa [1, 13].

Приведенные выше особенности тромбоцитов (диабетическая дисфункция тромбоцитов) определяют не только более высокую вероятность развития острых сосудистых событий, но и недостаточную эффективность стандартной антиагрегантной терапии у пациентов с СД. Особую важность приобретает выбор антиагрегантной терапии у пациентов с СД и ИБС, особенно после перенесенного ОКС, поскольку именно для пациентов с сопутствующим СД состав и длительность такой терапии будут способствовать более эффективному управлению сердечно-сосудистым риском [14].

Стратегия антитромбоцитарной терапии у пациентов с ОКС

Антиагрегантная терапия является необходимым компонентом вторичной профилактики пациентов с ИБС.

У пациентов после перенесенного ИМ необходимо проведение двойной анти-тромбоцитарной терапии, основанной на применении ацетилсалициловой кислоты (АСК) и ингибитора P_2Y_{12} -рецепторов тромбоцитов. Последние рекомендации по лечению пациентов с ОКС декларируют необходимость использования такой терапии как минимум в течение 12 месяцев после перенесенного эпизода ОКС (класс рекомендаций [далее класс] I, уровень доказательности [далее уровень] A); у пациентов, сочетающих высокий риск ишемических событий и низкий геморрагический риск, можно рассмотреть вопрос продолжения ДАТ более одного года (класс IIb, уровень A). В составе ДАТ препаратами выбора у пациентов высокого и умеренного ишемического риска выступают тикагрелор и прасутгрел, а при невозможности их использования — клопидогрел (класс I, уровень B); в качестве компонента пролонгированной ДАТ после ИМ указывается предпочтительность использования тикагрелора в дозе 60 мг два раза в сутки (класс IIb, уровень B) [14].

Существуют ли особенности использования антиагрегантов у пациентов с ИБС в сочетании с СД?

Ацетилсалициловая кислота. Основным антиагрегантным препаратом является АСК, которая используется как при первичной, так и вторичной профилактики сердечно-сосудистых катастроф. АСК вмешивается в метаболизм арахидоновой кислоты, необратимо ингибируя циклооксигеназу-2 тромбоцитов и эндотелия сосудов, что приводит к снижению образования тромбоксана A₂ (мощного индуктора агрегации тромбоцитов и вазоконстрикции). Кроме того, АСК увеличивает синтез оксида азота (NO) тромбоцитов, защищает NO от инактивации, улучшает эндотелиальную функцию, оказывает противовоспалительное действие [15].

Эффекты АСК, принимаемой с целью вторичной сердечно-сосудистой профилактики, хорошо известны, однако применение препарата

с целью первичной профилактики не нашло подтверждения своей эффективности. Так, в 2018 году были доложены результаты трех крупных исследований АСК у пациентов без сердечно-сосудистых событий в анамнезе. В исследовании ARRIVE [16] были включены пациенты, не имевшие сердечно-сосудистых заболеваний и СД в анамнезе, в исследование ASPREE [17] включались пациенты в возрасте старше 65 лет без сердечно-сосудистых заболеваний в анамнезе вне зависимости от наличия СД (~10% пациентов с СД в популяции исследования). В обоих проектах было показано, что применение АСК не сопровождается улучшением прогноза в сравнении с плацебо [16, 17]. В исследовании ASCEND изучалась возможность применения аспирина с целью первичной профилактики сердечно-сосудистых событий у пациентов с СД любого типа (~95% пациентов популяции исследования с СД второго типа) [18]. Результаты этого исследования впервые продемонстрировали, что применение аспирина у пациентов без сердечно-сосудистых заболеваний в анамнезе может сопровождаться снижением кардиоваскулярного риска (на 12%; $p = 0,01$). Тем не менее этот положительный эффект полностью нивелировался повышением геморрагического риска (на 29%; $p = 0,003$) [18].

Таким образом, на текущий момент нет убедительных данных в пользу возможности применения АСК как у пациентов с СД, так и без него, не имеющих сердечно-сосудистых заболеваний. Препарат должен быть использован только для вторичной профилактики в виде монотерапии или в составе ДАТ. Вместе с тем у пациентов с ССЗ в сочетании с СД применение АСК ассоциируется с меньшим антиагрегантным эффектом. Есть мнение, что гипергликемия может быть причиной сниженного ответа на АСК, наблюдаемого у пациентов с СД с плохим метаболическим контролем [15]. Улучшение контроля гликемии сопровождается повышением антитромбоцитарной активности АСК, отмеченная ранее высокая скорость продукции

тромбоцитов [10] может вносить свой вклад в развитие сниженного ответа на АСК. Для решения этого вопроса может понадобиться изменение частоты приема АСК. В ряде исследований показано, что назначение препарата два раза в сутки более эффективно снижает агрегацию тромбоцитов в сравнении с однократным приемом АСК [19, 20]. В настоящее время проходит крупное многоцентровое исследование IV фазы ANDAMAN, в котором изучается возможность улучшения прогноза у пациентов с СД, перенесших ОКС, с помощью двукратного приема АСК в сутки в сравнении с однократным [21]. Результаты его планируют озвучить в 2020 году.

Клопидогрел является необратимым антагонистом рецептора тромбоцитов, относящимся к производным тиенопиридина. Механизм его действия связан с ингибированием АДФ-индуцированной активации тромбоцитов за счет блокады пуриновых P_2Y_{12} -рецепторов [22].

Эффективность применения клопидогрела в комбинации с аспирином у пациентов с ОКС без подъема сегмента ST была оценена в исследовании CURE [23]. Добавление клопидогрела к аспирину сопровождалось снижением частоты ишемических событий в течение 12 месяцев наблюдения на 20% ($p = 0,009$), при этом уже в первые 30 дней лечения частота ишемических событий в группе клопидогрела снизилась на 21% ($p = 0,003$) по сравнению с плацебо, что предполагает наличие как ранней, так и поздней клинической пользы от добавления препарата к аспирину у пациентов с ОКС без подъема сегмента ST [24]. Эффект от применения клопидогрела у пациентов с СД в исследовании CURE был номинально ниже (снижение риска развития событий первичной конечной точки на 15%, доверительный интервал и уровень значимости p не репортировались) [23].

В двух крупных рандомизированных клинических исследованиях, посвященных изучению ДАТ в составе клопидогрела и аспирина у пациентов разных популяций,

были проанализированы данные анализов подгрупп пациентов с СД. В исследовании CREDO изучалась эффективность терапии клопидогрела (75 мг) в сравнении с плацебо на фоне стандартной терапии, включающей АСК, в отношении профилактики развития ишемических событий и смертности у 2116 пациентов, подвергшихся плановым чрескожным коронарным вмешательствам [25]. Выявлено, что длительное применение клопидогрела у больных после ЧКВ снижало риск событий первичной конечной точки на 27% (отношение рисков [ОР]: 0,73; 95%-ный доверительный интервал [ДИ]: 0,56–0,96). Однако в подгруппе пациентов с СД ($n = 560$) значимого эффекта добавления клопидогрела к аспирину не выявлено (ОР: 0,89; 95% ДИ: 0,54–1,47) [25, 26].

В исследовании CHARISMA изучались эффекты комбинации аспирина и клопидогрела по сравнению с монотерапией аспирином в отношении профилактики атеротромботических событий у пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском [27]. В исследование было включено 15603 пациента с диагностированным атеросклеротическим заболеванием или наличием множества факторов риска (включая СД) развития сосудистых заболеваний. В общей сложности у 42% пациентов исследуемой популяции имелся СД. В целом результаты исследования CHARISMA показали, что добавление клопидогрела к аспирину у пациентов со стабильными проявлениями атеросклеротической сосудистой болезни либо множественными факторами риска не сопровождалось статистически значимым снижением частоты развития ИМ, нарушений мозгового кровообращения по ишемическому типу либо случаев сердечно-сосудистой смерти по сравнению с монотерапией аспирином (ОР: 0,93; 95% ДИ: 0,83–1,05) [27]. Более того, в подгруппе пациентов с СД было отмечено также статистически незначимое повышение риска развития событий первичной конечной точки (ОР: 1,2; 95% ДИ: 0,91–1,59) [26].

В ретроспективном когортном исследовании была оценена эффективность клопидогрела в профилактике сердечно-сосудистых событий после перенесенного ИМ у пациентов с СД и без него [28]. Среди 58 851 пациента, выписанных из стационара с диагнозом ИМ в период с 2002 по 2009 год и не подвергшихся коронарному шунтированию в течение 30 дней после выписки, 7247 (12 %) имели СД. События первичной конечной точки (совокупная частота случаев смерти от всех причин и повторных ИМ в течение 365 дней) развились у 25 % пациентов с СД и у 15 % без СД. Было отмечено, что в сравнении с пациентами без СД среди пациентов с СД применение клопидогрела сопровождалось менее эффективным снижением смертности от всех причин (соответственно ОР: 0,75; 95 % ДИ: 0,70–0,80 и ОР: 0,89; 95 % ДИ: 0,79–1,00; p для фактора взаимодействия 0,001) и сердечно-сосудистой смертности (соответственно ОР: 0,77; 95 % ДИ: 0,72–0,83 и ОР: 0,93; 95 % ДИ: 0,81–1,06; p для фактора взаимодействия 0,01). В обсуждаемом исследовании был показан не только более высокий сердечно-сосудистый риск у пациентов с СД, но и то, что применение клопидогрела у пациентов с СД было менее эффективным по сравнению с пациентами без СД, что в какой-то мере может быть обусловлено более высокой реактивностью тромбоцитов на фоне лечения у пациентов с СД по сравнению с пациентами без этого заболевания [29].

Таким образом, результаты рандомизированных клинических и регистровых исследований не продемонстрировали убедительных данных в отношении снижения сердечно-сосудистого риска у пациентов с высоким риском ишемических событий и наличием СД на фоне терапии клопидогрелом, в то время как у пациентов без СД терапия этим препаратом сопровождалась значимым влиянием на развитие ишемических событий.

Прасугрел является производным тиенопиридина, конкурентным, необратимым ингибитором АДФ-индуцированной агрегации

тромбоцитов посредством блокады P_2Y_{12} -рецепторов, одобренным для лечения пациентов с ОКС и инвазивной тактикой ведения. По сравнению с клопидогрелом прасугрел метаболизируется эффективнее и обеспечивает более быстрое наступление эффекта, меньшую вероятность нечувствительности к действию препарата [30].

В исследовании TRITON-TIMI 38 сравнивали эффекты клопидогрела и прасугрела у 13 608 пациентов с ОКС, подвергшихся ЧКВ [31]. Частота комбинированной конечной точки (сердечно-сосудистая смерть, ИМ или нарушение мозгового кровообращения по ишемическому типу) на фоне терапии прасугрелом была ниже по сравнению с группой клопидогрела (9,9 и 12,1 % соответственно; ОР: 0,81; 95 % ДИ: 0,73–0,90; $p < 0,001$), драйвером чего явилось снижение частоты развития ИМ на фоне терапии прасугрелом (ОР: 0,76; $p < 0,001$). Тем не менее проведенные подгрупповые анализы позволили выявить клинические факторы, при которых применение прасугрела было опаснее клопидогрела. К таким факторам были отнесены перенесенные нарушения мозгового кровообращения и (или) транзиторные ишемические атаки в анамнезе, низкая масса тела (менее 60 кг) и возраст более 75 лет [31].

Как бы то ни было, результаты проведенного подгруппового анализа данных пациентов с СД показали, что польза от применения препарата у пациентов с СД более очевидна, чем у пациентов без СД. Так, в подгруппе пациентов с СД применение прасугрела в сравнении с клопидогрелом сопровождалось 30-процентным снижением частоты развития событий комбинированной конечной точки (ОР: 0,70), в то время как у пациентов без СД снижение риска составило 16 % (ОР: 0,86; p для фактора взаимодействия 0,09). Также снижение риска развития ИМ на фоне приема прасугрела было более выраженным у пациентов с СД по сравнению с лицами без этого заболевания (ОР: 0,60 и ОР 0,82 соответственно; p для фактора взаимодействия 0,02). Примечательно,

что терапия прасугрелом сопровождалась повышением геморрагического риска в сравнении с приемом клопидогрела в одинаковой степени у пациентов с СД и без него. В целом совокупная клиническая польза от приема прасугрела в сравнении с группой клопидогрела (совокупная частота ишемических событий и больших кровотечений) была выше в подгруппе пациентов с СД (ОР: 0,74), чем у пациентов без СД (ОР: 0,92; p для фактора взаимодействия 0,05) [32].

Таким образом, результаты исследования TRITON-TIMI 38 показывают, что у пациентов с СД наблюдается более значительное снижение ишемического риска на фоне приема прасугрелом по сравнению с группой клопидогрела. Это указывает на то, что более интенсивная антитромбоцитарная терапия может быть особенно полезной для этой популяции пациентов.

Тикагрелор является производным циклопентилтриазолопиримидина, прямым быстродействующим неконкурентным обратимым антагонистом P_2Y_{12} -рецепторов тромбоцитов. В отличие от производных тиенопиридина тикагрелор не является пролекарством, а представляет собой активное действующее вещество [33].

Эффективность применения тикагрелора у пациентов с ОКС была оценена в исследовании PLATO, в котором 18 624 пациента были рандомизированы в группы тикагрелора и клопидогрела, назначаемые в дополнение к аспирину [34]. В течение 12 месяцев наблюдения было отмечено значимое снижение частоты развития комбинированной конечной точки сердечно-сосудистой смертности, ИМ или нарушений мозгового кровообращения по ишемическому типу на фоне приема тикагрелора по сравнению с группой клопидогрела (ОР: 0,84; 95 % ДИ: 0,77–0,92). Драйверами снижения ишемического риска явилась более низкая сердечно-сосудистая смертность в группе тикагрелора (ОР: 0,79; 95 % ДИ: 0,69–0,91) и меньшая частота развития ИМ (ОР: 0,84; 95 % ДИ: 0,75–0,95) по сравнению с группой клопидогрела [34].

В исследование PLATO было включено 4662 пациента с ранее диагностированным СД. Результаты подгруппового анализа данных исследования PLATO показали, что у пациентов с СД и без него лечение тикагрелором сопровождалось сопоставимым снижением риска развития ишемических событий (первичной конечной точки) в сравнении с группой клопидогрела (ОР: 0,88 и ОР: 0,83 соответственно; p для фактора взаимодействия 0,49). Аналогичным образом не было выявлено различий во влиянии тикагрелора (в сравнении с клопидогрелом) на смертность от всех причин (ОР: 0,82 и ОР: 0,77; p для фактора взаимодействия 0,66) и развитие определенных тромбозов стента (ОР: 0,65 и ОР: 0,68; p для фактора взаимодействия 0,89) соответственно у пациентов с и без СД. Повышение геморрагического риска на фоне приема тикагрелора было сопоставимым у пациентов с и без СД [35].

Профилактика сердечно-сосудистых событий у пациентов с ИМ в анамнезе (давностью 1–3 года) с помощью ДАТ в составе тикагрелора и АСК по сравнению с монотерапией АСК изучалась в исследовании PEGASUS-TIMI 54 [36]. В общей сложности 21 162 пациента с ИМ, перенесенным за 1–3 года до включения в исследование, были рандомизированы для приема тикагрелора 90 мг два раза в день, тикагрелора 60 мг два раза в день или плацебо в дополнение к низким дозам аспирина. Через 33 месяца (медиана) наблюдения частота сердечно-сосудистой смерти, случаев развития ИМ и нарушений мозгового кровообращения по ишемическому типу была ниже в группах тикагрелора по сравнению с группой плацебо [36].

В исследование PEGASUS-TIMI 54 было включено 6806 пациентов с СД. Результаты проведенного подгруппового анализа данных исследования показали, что относительное снижение (по сравнению с плацебо) ишемического риска на фоне приема тикагрелора (объединенная группа) было сопоставимым у пациентов с наличием и отсутствием СД (ОР: 0,84 и ОР: 0,84 соответственно; p для

фактора взаимодействия 0,99). Тем не менее, учитывая больший ишемический риск, характерный для пациентов с СД, в этой подгруппе пациентов было достигнуто большее абсолютное снижение риска (1,5 против 1,1 % у пациентов без СД, что дает коэффициент эффективности лечения, равный 67 и 91 человеку, которых необходимо пролечить для предотвращения одного события в течение трех лет соответственно) [37]. При оценке функции тромбоцитов, проводимой в рамках исследования PEGASUS-TIMI 54, был продемонстрирован устойчивый ингибирующий эффект тикагрелора независимо от наличия у пациента СД. Кроме того, у пациентов с СД не проявлялось более высокой тромбоцитарной активности на фоне тикагрелора по сравнению с пациентами без СД. Фармакокинетика тикагрелора у пациентов с СД не была изменена [38].

Следует напомнить о результатах исследования, в котором сравнивалась реактивность тромбоцитов через 15 дней использования стандартных доз тикагрелора и прасугрела у пациентов с ОКС и СД. Было показано, что на фоне тикагрелора выявлено более эффективное подавление активности тромбоцитов, оцененное с помощью VerifyNow [39]. К подобному заключению пришли авторы другого исследования, в котором оценивался антиагрегантный эффект тикагрелора и прасугрела у 100 пациентов с ОКС и СД через 6–18 часов после приема нагрузочных доз препаратов [40].

В целом эти исследования показывают, что у пациентов с СД проявляется большая абсолютная польза от использования тикагрелора для лечения ОКС с целью долгосрочной вторичной профилактики.

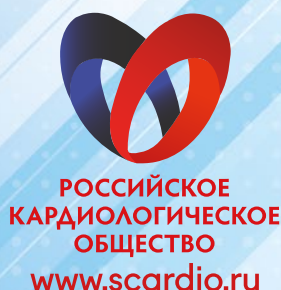
Список литературы

1. Барбараш О. Л., Груздева О. В., Акбашева О. Е. и соавт. Клинико-биохимические предикторы манифестации сахарного диабета после перенесенного инфаркта миокарда. *Российский кардиологический журнал*. 2014; № 107; 87–94.
2. Guariguata L., Whiting D. R., Hambleton I., et al. Global estimates of diabetes prevalence for 2013 and projections for 2035. *Diabetes Res Clin Pract.* 2014; 103: 137–149.

3. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: the Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J.* 2013; 34 (39): 3035–3087.
4. Gomez F. L., Moreira Andres M. N. Strict control of modifiable cardiovascular risk factors in patients with type 2 diabetes mellitus. *Med Clin.* 2008; 130: 641–644.
5. Петрик Г. Г., Павлищук С. А., Космачева Е. Д. Сахарный диабет и кардиоваскулярные нарушения: фокус на гемостаз. *Российский кардиологический журнал*. 2014; № 3 (107): 114–118.
6. Vinik A. I., Erbas T., Park T. S., et al. Platelet Dysfunction in Type 2 Diabetes. *Diabetes Care.* 2001; 24 (8): 1476–1485.
7. Santilli F., Simeone P., Liani R., et al. Platelets and diabetes mellitus. Prostaglandins Other Lipid Mediat. 2015; 120: 28–39.
8. Kim J. H., Bae H. Y., Kim S. Y. Clinical marker of platelet hyperactivity in diabetes mellitus. *Diabetes Metab J.* 2013; 37 (6): 423–428.
9. Keating F. K., Sobel B. E., Schneider D. J. Effects of increased concentrations of glucose on platelet reactivity in healthy subjects and in patients with and without diabetes mellitus. *Am J Cardiol.* 2003; 92 (11): 1362–1365.
10. Aref S., Sakrana M., Hafez A. A., et al. Soluble P-selectin levels in diabetes mellitus patients with coronary artery disease. *Hematology.* 2005; 10 (3): 183–187.
11. Guthikonda S., Alviar C. L., Vaduganathan M., et al. Role of reticulated platelets and platelet size heterogeneity on platelet activity after dual antiplatelet therapy with aspirin and clopidogrel in patients with stable coronary artery disease. *JACC.* 2008; 52 (9): 743–749.
12. Belostocki K., Pricop L., Redecha P. B., et al. Infliximab treatment shifts the balance between stimulatory and inhibitory Fc-receptor type II isoforms on neutrophils in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism.* 2008; 58 (2): 384–388.
13. Бондаренко И. З., Ширшина И. А. Механизмы тромбообразования, ассоциированные с сахарным диабетом: что определяет прогноз интервенционного вмешательства? *Сахарный диабет*. 2013; 3: 58–63.
14. Valgimigli M., Bueno H., Byrne R., et al. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: The Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J.* 2018; 39 (3): 213–260.
15. Новиков В. И., Новиков К. Ю. Антиагреганты при сахарном диабете: современные подходы и перспективы профилактики ишемической болезни сердца. *Consilium Medicum.* 2018; 04: 16–23.
16. Gaziano J. M., Brotons C., Coppolecchia R., et al. Use of aspirin to reduce risk of initial vascular events in patients at moderate risk of cardiovascular disease (ARRIVE): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2018; 392: 1036–1046.
17. McNeil J. J., Wolfe R., Woodset R. L., et al. Effect of Aspirin on Cardiovascular Events and Bleeding in the Healthy Elderly. *N Engl J Med.* 2018; 379: 1509–1518.

18. Effects of Aspirin for Primary Prevention in Persons with Diabetes Mellitus The ASCEND Study Collaborative Group. *N Engl J Med.* 2018; 379: 1529–1539.
19. Dillinger J.G., Drissa A., Sideris G. Biological efficacy of twice daily aspirin in type 2 diabetic patients with coronary artery disease. *Am. Heart J.*, 2012; 164 (4): 600.
20. 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.* 2016; 33 (2): 224–230.
21. Aspirin Twice a Day in Patients with Diabetes and Acute Coronary Syndrome (ANDAMAN). clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02520921. Accessed Jan 15th, 2019.
22. Schrör K. The basic pharmacology of ticlopidine and clopidogrel. *Platelets.* 1993; 4 (5): 252–261.
23. 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.
24. Yusuf S., Mehta S.R., Zhao F. Et al. For the CURE Trial Investigators. Early and late effects of clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *Circulation.* 2003; 107: 966–972.
25. Steinhubl S.R., Berger P.B., Mann J.T.3rd, et al. For CREDO Investigators. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2002; 288: 2411–2420.
26. Hall H.M., Banerjee S., McGuire D.K. Variability of clopidogrel response in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabet Vasc Dis Research.* 2011; 8 (4): 245–253.
27. Bhatt D.L., Flather M.D., Hacke W. et al. Patients with prior myocardial infarction, stroke, or symptomatic peripheral arterial disease in the CHARISMA trial. *J Am Coll Cardiol.* 2007; 47: 1982–1988.
28. Andersson C., Lyngbek S., Nguyen C.D., et al. Association of clopidogrel treatment with risk of mortality and cardiovascular events following myocardial infarction in patients with and without diabetes. *JAMA.* 2012; 308 (9): 882–889.
29. Angiolillo D.J., Shoemaker S.B., Desai B., et al. Randomized comparison of a high clopidogrel maintenance dose in patients with diabetes mellitus and coronary artery disease: results of the Optimizing Antiplatelet Therapy in Diabetes Mellitus (OPTIMUS) study. *Circulation.* 2007; 115 (6): 708–716.
30. Tantry U.S., Bliden K.P., Gurbel P.A. Prasugrel. *Expert Opin Investig Drugs.* 2006; 15 (12): 1627–1633.
31. Wiviott S.D., Braunwald E., McCabe C.H., et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2007; 357 (20): 2001–2015.
32. Wiviott S.D., Braunwald E., Angiolillo D.J., et al. Greater clinical benefit of more intensive oral antiplatelet therapy with prasugrel in patients with diabetes mellitus in the trial to assess improvement in therapeutic outcomes by optimizing platelet inhibition with prasugrel-Thrombolysis in Myocardial Infarction 38. *Circulation.* 2008; 118 (16): 1626–1636.
33. Teng R. Ticagrelor: Pharmacokinetic, Pharmacodynamic and Pharmacogenetic Profile: An Update. *Clin Pharmacokinet.* 2015; 54 (11): 1125–1138.
34. Wallentin L., Becker R.C., Budaj A., et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2009; 361 (11): 1045–1057.
35. James S., Angiolillo D.J., Cornel J.H., et al. Ticagrelor vs. clopidogrel in patients with acute coronary syndromes and diabetes: a substudy from the PLATElet inhibition and patient Outcomes (PLATO) trial. *Eur Heart J.* 2010; 31: 3006–3016.
36. Bonaca M.P., Bhatt D., Cohen M., et al. Long-term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2015; 372: 1791–1800.
37. Bhatt D.L., Bonaca M.P., Bansilal S., et al. Reduction in Ischemic Events With Ticagrelor in Diabetic Patients With Prior Myocardial Infarction in PEGASUS-TIMI 54. *J Am Coll Cardiol.* 2016; 67: 2732–2740.
38. Thomas M.R., Angiolillo D.J., Bonaca M.P., et al. Consistent platelet inhibition with ticagrelor 60 mg twice-daily following myocardial infarction regardless of diabetes status. *Thromb Haemost.* 2017; 117 (5): 940–947.
39. James S., Angiolillo D.J., Cornel J.H., et al. Ticagrelor vs. clopidogrel in patients with acute coronary syndromes and diabetes: a substudy from the PLATElet inhibition and patient Outcomes (PLATO) trial. *Eur Heart J.* 2010; 31 (24): 3006–3016.
40. Laine M., Frère C., Toesca R., et al. Ticagrelor versus prasugrel in diabetic patients with an acute coronary syndrome. A pharmacodynamic randomised study. *Thromb Haemost.* 2014; 111 (2): 273–278.

Для цитирования. Барбараш О.А. Пациент с сахарным диабетом после перенесенного острого коронарного события. Как улучшить прогноз? // Медицинский алфавит. Серия «Артериальная гипертензия и коморбидность». — 2019. — Т. 1. — 3 (378). — С. 6–11.



РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС КАРДИОЛОГОВ 2019

24–26 СЕНТЯБРЯ 2019 ГОДА | ЕКАТЕРИНБУРГ

ЭКСПО-БУЛЬВАР, Д. 2
(МЕЖДУНАРОДНЫЙ ВЫСТАВОЧНЫЙ ЦЕНТР «ЕКАТЕРИНБУРГ-ЭКСПО»)