

Подходи за намаляване на сърдечно-съдовия риск при захарен диабет

Д-р Борислав Георгиев¹, доц. Цветалина Танкова²

¹Национална кардиологична болница, София

²Клиничен център по ендокринология, МУ, София

Наличието на захарен диабет определя много висок риск от коронарна болест на сърцето и изравнява риска на диабетичните с този на пациенти без диабет с доказана коронарна болест на сърцето. Намаляването на сърдечно-съдовия риск при захарен диабет налага провеждане на системен и комплексен подход, включващ агресивно повлияване на отделните рискови фактори.

Промяна в начин на живот и физическа активност

Препоръките на Американската диабетна асоциация (ADA)¹ и на Европейската асоциация за изучаване на диабета (EASD)², отнасящи се до съдовите усложнения при захарен диабет, подчертават ролята на храненето и промяната в начина на живот като мероприятия с голям потенциал за намаляване на сърдечно-съдовите инциденти при пациенти с диабет.

Американската диабетна асоциация и Американската кардиологична асоциация (ADA-AHA)¹ акцентират върху контрола на телесното тегло чрез редукция на приема на мазнини до <30% от дневния енергиен внос, с преобладаване на моно- и полиненаситените мастни киселини. За снижаване на нивото на LDL-холестерола, дневният прием на наситени мастни киселини трябва да е <7% от общия енергиен прием; приемът на мастните киселини с транс-конфигурация - <1%, и приемът на холестерол трябва да спадне под 200 mg дневно. Препоръчва се внос на диетични фибри, ограничение на консумацията на алкохолни напитки, умерено намаление на солта при наличие на хипертония (до 3-6 g дневно) и преустановяване на тютюнопушенето. Физическа-

та активност се препоръчва с две цели - подобрене на гликемичния контрол и превенция на сърдечно-съдовите инциденти. Препоръчва се умерено интензивна аеробна физическа активност (150 минути седмично) или интензивна аеробна активност (90 минути седмично), разпределени в поне 3 отделни дни, с не повече от 2 последователни дни без физическа активност.

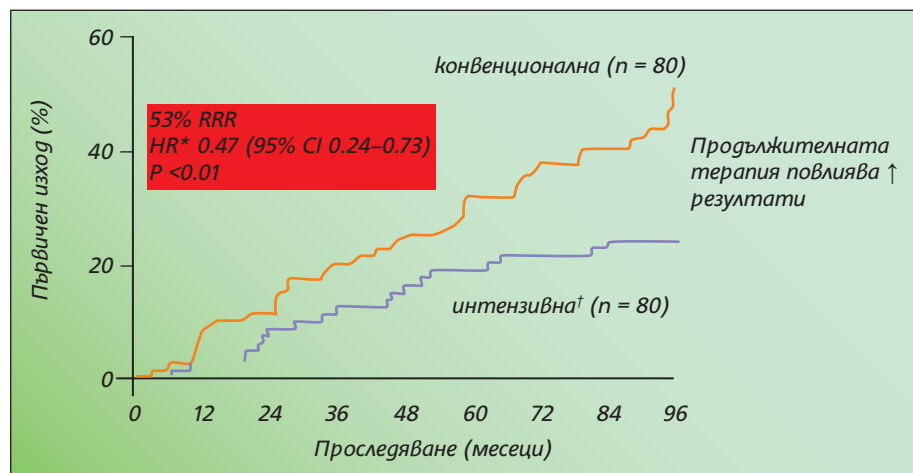
Европейската асоциация за изучаване на диабета и Европейското кардиологично дружество (EASD-ESC)² препоръчват ограничение на калорийния внос до около 1500 kcal дневно, намаляване на мазнините до 30-35% от дневния енергиен прием, от които 10% се падат на мононенаситените мастни киселини, избягване на мастни киселини в транс-конфигурация и на течни моно- и дизахариди, прием на достатъчно количество фибри и преустановяване на тютюнопушенето. В европейските препоръки се предлага 30-минутна аеробна физическа активност поне 5 пъти седмично, което е уста-

новено, че води до редукция на сърдечно-съдовата смъртност при пациенти с диабет.

Американските препоръки имат по-стриктни изисквания по отношение на общата редукция на калорийния прием и поставят акцент върху ограничението на консумацията на алкохол, докато европейските препоръки подчертават важността на консумацията на мононенаситени мастни киселини (зехтин). Препоръките за физическата активност са сходни в общи линии.

Гликемичен контрол

Въпреки че захарният диабет е многофакторно метаболитно заболяване, стриктният контрол на кръвната глюкоза остава основен елемент в терапията на заболяването. Добрият гликемичен контрол, постигнат с диетични и фармакологични методи, е по-ефективен по отношение на забавянето на прогресията на микроангиопатията, отколкото по отношение на ате-

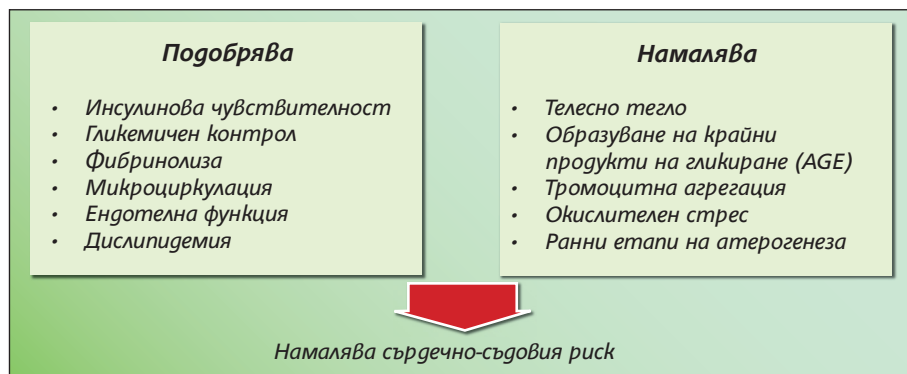


Фиг. 1. Steno-2: ефекти на мултифакторния подход върху големите съдови инциденти. [†] прием на мазнини <30%, >30 min физическа активност 3-5 x седмично, ACE-инхибитори, aspirin, АН <130/80 mm Hg, общ холестерол <6,5 mmol/l, триглицериди <1.7 mmol/l, HbA_{1c} <6.5%

ро тромбозата и тежките сърдечно-съдови инциденти. В проучването UKPDS³ за всяко снижение на нивото на HbA_{1c} (основен маркер за гликемичен контрол) с 1% е наблюдавана редуция на честотата на микросъдовите увреждания с 35%, на смъртността – с 22% и на острия миокарден инфаркт – само с 13%. В подгрупата на пациентите с диабет и периферна артериална болест е наблюдавано значимо снижение с 45% на честотата на ампутации на долните крайници и смърт.

За подобрене на хода на атеротромбозата и за редуция на честотата на големите сърдечно-съдови инциденти е необходимо, обаче, провеждане на комплексен подход за повлияване на всички сърдечно-съдови рискови фактори, а не само на хипергликемията. В подкрепа на тази теза са резултатите от проучването STENO^{4, 5}, анализиращо ефекта на комплексна и интензивна медикаментозна терапия и промяна на стила на живот при захарен диабет, повлияващи цялата конституция от рискови фактори. Наблюдено е снижение на основните макро- и микросъдови инциденти с около 50% (фиг. 1).

Първото силно доказателство за потенциално благоприятен ефект на метформин върху сърдечно-съдовата система датира от проучването UKPDS. При пациенти със захарен диабет тип 2 и наднормено телесно тегло, лекувани с метформин като монотерапия или в комбинация с други медикаменти, е наблюдавано допълнително снижение на риска от развитие на съдови усложнения, смъртност и мозъчен инсулт с 40% спрямо получаващите сулфонилурейни препарати или инсулин като монотерапия.⁶ Най-важният ефект на медикамента е свързан с подобряване на инсулиновата резистентност, която е в центъра на конституцията от сърдечно-съдови рискови фактори. Чрез повлияването ѝ, метформин снижава циркулиращите нива на инсулина и на кръвната захар, намалява телесното тегло и висцералната мастна тъкан и подобрява липидния метаболизъм, особено когато е нарушен преди лечението. Най-вероятно това са индиректните съдови ефекти на метформин. Но медикаментът има и потенциално благоприятни директни ефекти върху фибринолизата, съдовия ендотел, микроцирку-



Фиг. 2. Метформин: множествени механизми за съдова протекция

ляцията, гликирането на протеини, структурата на съдовата стена, процесите на атерогенеза - потиска диференцирането на моноцити в макрофаги, образуването на пенести клетки, левкоцит-ендотелното взаимодействие, моноцитната адхезия, пролиферацията на гладкомускулни клетки, тромбоцитната агрегация, натрупването на липиди в артериалната стена. Има достатъчно доказателства, че метформин осигурява цялостен контрол на сърдечно-съдовия риск при пациенти със захарен диабет (фиг. 2).

Тиазолидиндионите са медикаменти, които действат като агонисти на активираните от пероксизомната пролиферация рецептори (PPAR γ),⁷ и регулират глюкозния контрол, липидния метаболизъм, инсулиновата чувствителност и възпалителния отговор. Данните по отношение на розиглитазон са спорни, но преобладава схващането, че повлиява благоприятно редица сърдечно-съдови рискови фактори при захарен диабет.⁸

Контрол на липидните нарушения

Структурният контрол на липидните нарушения и нормализирането на променения липиден профил е важен подход за превенция на сърдечно-съдовите усложнения при диабет. Все още не е установено дали диетичният режим с намален прием на мазнини и холестерол сам по себе си е ефективен по отношение на редуцията на риска от сърдечно-съдови усложнения при тези пациенти.⁹ За постигане на значимо снижение на риска изглежда е необходимо провеждане на комбиниран подход - антилипемични медикаменти и диетичен режим. При пациенти със захарен диабет се препоръчва поддържане на LDL-холестерола под 2.6 mmol/L, като при пациенти с

диабет и коронарна болест на сърцето (ИБС) границата е още по-ниска - <1.8 mmol/L.^{1, 2, 10} В европейските препоръки за профилактика от 2007 г. се препоръчва постигане на следните терапевтични цели при болните с диабет: общ холестерол <4.5 mmol/L (по възможност <4.0 mmol/L) и LDL-холестерол <2.5 mmol/L (по възможност <2.0 mmol/L).

Мета-анализ на 14 проучвания с антилипемични медикаменти при пациенти с диабет показва сходна степен на редуция на риска както в проучванията за първична, така и в проучванията за вторична профилактика – съответно 22% и 24%. Абсолютната редуция на риска за 4-5-годишен период е 2-3 пъти по-висока за вторичната профилактика спрямо първичната профилактика, което се дължи на високата изходен риск на пациентите с диабет и преживян инцидент. Благоприятни ефекти се наблюдават и при пациенти с нива на LDL-холестерол под 2.6-3.0 mmol/L.¹¹

В проучването HPS, включващо близо 6000 пациенти с диабет и ниво на общия холестерол >3.5 mmol/L, терапията със симвастатин води до снижение на риска от исхемичен инсулт с 28% и намалява честотата на големите сърдечно-съдови инциденти с 22%.¹² В проучването за първична профилактика на сърдечно-съдовите инциденти при диабет тип 2 (CARDS)¹³, е наблюдавано намаляване на честотата на коронарните инциденти с 36%, на инсулта – с 48% и на смъртността – с 27% при приложение на аторвастатин в ниска доза (10 mg) при пациенти с нормално ниво на LDL-холестерол (фиг. 3).

Резултатите от други проучвания са противоречиви. В проучването ASPEN¹⁴ не са потвър-

гени ефектите на нискодозовата терапия с аторвастатин, а в проучването TNT¹⁵ се доказва предимството на високата доза (80 mg) спрямо ниската доза (10 mg) на аторвастатин. Следователно „идеалната“ доза на статините, и в частност на аторвастатин, остава неизяснена. Препоръчва се индивидуализиране на дозата в зависимост от прицелното ниво на LDL-холестерола при съответния пациент.

Розувастатин, представител на последна генерация статини, показва висока специфична активност по отношение на редуцията на нивото на LDL-холестерола и отношението аполипопротеин В/аполипопротеин А1 при пациенти с диабет тип 2.¹⁶ Тези данни са потвърдени в наскоро проведено проучване¹⁷, в което терапията с розувастатин води до по-изразена редуция на нивото на LDL-холестерола в сравнение с аторвастатин в еквивалентна доза.

Статините са медикаменти на първи избор за превенция на големите инциденти при пациенти с диабет и приложението им се препоръчва при диабет и възраст над 40 години, независимо от изходния сърдечно-съдов и липиден статус. В проучването VITAL¹⁸ комбинацията от езитимиб, инхибитор на холестероловата абсорбция, и симвастатин осигурява допълнителна редуция на нивото на LDL-холестерола и триглицеридите в сравнение с монотерапия с аторвастатин.

Установяването на връзка между метаболитен синдром, инсулинова резистентност и захарен диабет тип 2 възвръща интереса към фибратите. Това стимулира приложението на фибратите в клиничната практика, а така също

инспирира провеждането на няколко клинични проучвания. В наскоро завършило проучване FIELD¹⁹, включващо около 10 000 пациенти с диабет тип 2, 80% от които без анамнеза за предходен сърдечно-съдов инцидент, е наблюдавана само маргинална и незначителна редуция на нефатален и фатален коронарен инцидент; установена е обаче сигнификантна редуция на честотата на нефаталния миокарден инфаркт и реваскуларизационните процедури с 24% след приложение на фенофибрат спрямо плацебо. От специален интерес са и резултатите от проучването DIAS, в което терапията с фенофибрат редуцира ангиографската прогресия на коронарната артериална болест при пациенти с диабет тип 2.²⁰ Редица данни²¹ сочат, че микронизираният фенофибрат вероятно е ефективен по отношение на първична превенция на сърдечно-съдовите усложнения при диабет тип 2. Някои неочаквани ефекти в хода на терапията с фенофибрат в проучването FIELD, като редуция на микроалбуминурията и благоприятно повлияване на ретинопатията, предствояват голям интерес и се нуждаят от потвърждение.

Фенофибрат понастоящем се приема за важен медикамент в терапията на дислипидемите при диабет²², въпреки че ефективността му вероятно е по-ниска от тази на статините по отношение на превенцията на сърдечно-съдовите инциденти.

Контрол на артериалното налягане

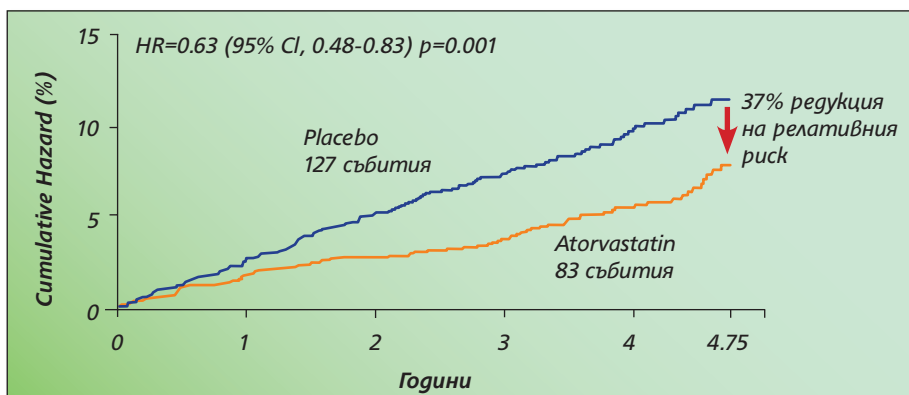
Хипертонията е най-честото коморбидно състояние при захарен диабет тип 2, което увеличава риска от развитие както на макросъдови, така и на микросъдови

усложнения. Поради това при диабет се препоръчва стриктен контрол на артериалното налягане до прицелна стойност под 130/80 mmHg.²³ Трябва да се отбележи, че дори и умерена редуция на артериалното налягане може да снижи значимо риска за настъпване на инцидент или смърт.

В проучването UKPDS²⁴ при пациентите с контролирано (с помощта на ACE-инхибитор или бета-блокери) артериално налягане (средно 140/80 mmHg) се наблюдава понижаване на честотата на инсулт с 44% и на свързаната с диабета смъртност с 32%, а така също и подобрене на микросъдовите увреждания (микроалбуминурия и ретинопатия) с 37% в сравнение с пациентите с неоптимален контрол на артериалното налягане (средно 155/85 mmHg). След 9-годишен период на проследяване при пациентите със стриктен контрол на артериалното налягане се установява снижение на честотата на увреждане на зрението с 47%.²⁴

Тези данни са потвърдени, особено по отношение на големите сърдечно-съдови инциденти, в няколко проучвания с ACE-инхибитори.^{25, 26} В голямото проучване ALLHAT и свързано с него подпроучване²⁷ при пациенти с хипертония и диабет, обаче не е потвърдено превъзходството на ACE-инхибитора (лизиноприл) над амлодипин и хлорталидон по отношение превенцията на сърдечно-съдови инциденти.

В проучването MICRO HOPE, проведено при пациенти с диабет като част от голямото проучване за сърдечно-съдова превенция HOPE, рамиприл ефективно понижава честотата на сърдечно-съдовите инциденти, като ефектът е само частично свързан с понижението на артериалното налягане.²⁸ В проучването EUROPA, проведено при пациенти със стабилна коронарна болест, е наблюдавано сходно снижение на риска по отношение на смъртност, нефатален миокарден инфаркт и повторен сърдечен арест с периндоприл в подгрупата на пациентите с диабет²⁹ в сравнение с постигнатото в цялото проучване снижение (20%), въпреки че не се достига статистическа значимост.



Фиг. 3. CARDS: ефекти на аторвастатин върху първични крайни цели: големи сърдечно-съдови инциденти, Вкл инсулт

Други подобни проучвания са фокусирани върху зависимостта между инхибирането на ренин-ангиотензин-алдостероновата система (РААС), сърдечно-съдовите инциденти и бъбречната функция. В проучването REACE с трандолаприл³⁰ при пациенти със стабилна коронарна болест е наблюдавана ефективност на медикамента само при пациенти с намалена бъбречна функция – значимо снижение на общата смъртност с 27% в тази подгрупа.

В проучването BENEDICT е изследван трандолаприл като монотерапия и в комбинация с калциев антагонист верапамил. Потвърдена е ефективността на трандолаприл по отношение на превенцията и отсрочването на появата на персистираща микроалбуминурия при пациенти с диабет, хипертония и нормоалбуминурия.³¹

Превенцията и редуцията на албуминурията и протекцията на бъбречната и сърдечно-съдовата функция при пациенти с диабет тип 2 с и без хипертония е изследвана и при терапия с ангиотензин-рецепторни блокери (АРБ). Множество проучвания потвърждават ефективността на тази група медикаменти.³²

При диабет тип 2 и изявена нефропатия АРБ са по-ефективни от конвенционалните антихипертензивни медикаменти по отношение на превенция и редуция на протеинурията, забавяне на прогресията на бъбречното заболяване към терминална бъбречна недостатъчност и понижение на честотата на тежка сърдечна недостатъчност. В проучването LIFE лосартан значимо намалява честотата на сърдечно-съдовите инциденти и смъртността при пациенти с диабет и хипертония и левокамерна хипертрофия в сравнение с ателолол.³³ Някои диференцирани ефекти на двата основни класа медикаменти, инхибиращи РААС, върху смъртността и развитието на бъбречното увреждане при диабетна нефропатия са посочени в голям, макар и неселективен анализ на 43 проучвания, 36 от които с АСЕ-инхибитори, 4 с АРБ и 3 директни сравнителни проучвания. Общата смъртност е сигнификантно редуцирана с 21% само в групите на терапия с АСЕ-инхибитори, но не с АРБ, докато и двата класа медикаменти имат съпоставима

ефективност върху бъбречните увреждания.³⁴

Нещо повече, допълнително предимство на медикаментите, инхибиращи РААС, е превенцията на самия диабет тип 2. Традиционните антихипертензивни медикаменти, като диуретици и бета-блокери, могат да нарушат глюкозния толеранс и да доведат до влошаване на инсулиновата чувствителност (с изключение на бизопролол, който има приемлив метаболитен профил).^{35, 36} Обратно, инхибиторите на РААС показват благоприятни ефекти по отношение на новопоявата на диабет.³⁷ Систематичен преглед на няколко проучвания при пациенти с хипертония или застойна сърдечна недостатъчност, свързани с висок риск за развитие на диабет, показва, че терапията с АСЕ-инхибитори и АРБ е свързана с редуция на новопоявилите се случаи на диабет тип 2 с 22%, което представлява значимо снижение, като се има предвид високият брой включени пациенти (>36 000).³⁸ Тези данни са потвърдени в последващ метаанализ³⁹ на 13 проучвания, включващи повече от 31 000 пациенти. Установено е значимо снижение на случаите на новопоявил се диабет с 20% при пациентите на терапия с АСЕ-инхибитор или АРБ, като резултатите са сравними във всички проучвания. В проучването ASCOT⁴⁰ комбинацията на амлодипин и периндоприл е свързана с по-изразено снижение на честотата на новопоявил се диабет в сравнение с комбинация ателолол и тиазиден диуретик.

Значимостта на тези наблюдения е подложена на известно съмнение от резултатите на терапевтичното рамо с АСЕ-инхибитор в проучването DREAM: при повече от 5 000 пациенти без анамнеза за сърдечно-съдово заболяване, но с нарушен глюкозен толеранс, не е доказана нито редуция на честотата на новопоявил се диабет, нито профилактична стойност по отношение на общата смъртност при терапия с рамиприл. Терапията с рамиприл, обаче води в по-голяма степен до възстановяване на нормален глюкозен толеранс.⁴¹

Антихипертензивните медикаменти представляват съществен компонент от комплексната терапия на пациентите с диабет

тип 2. Антихипертензивната терапия има следните цели:

1. Понижение на артериалното налягане до под 130/80 mmHg с цел постигане на значима редуция на риска за настъпване на голям сърдечно-съдов инцидент и преустановяване или забавяне на микросъдовите инциденти. Тази цел може да бъде постигната с помощта на АСЕ-инхибиторите и АРБ, но е приемливо и приложението на тиазидни диуретици и/или високоселективен бета-блокери, особено в началната фаза и при специални обстоятелства.

2. Превенция и забавяне на прогресията на микроалбуминурията и бъбречното увреждане при пациенти с диабет, независимо от наличието на всяко от следните състояния: албуминурия, хипертония, бъбречна дисфункция. Тази цел също може да бъде постигната с помощта на АСЕ-инхибитори и АРБ, въпреки че ефективността на тези медикаменти е много по-убедителна по отношение на микроалбуминурията, отколкото на бъбречното увреждане. При диабетна нефропатия редуцията на смъртността се отдава, според данните от един метаанализ, на ефективността на АСЕ-инхибиторите.

3. Превенция на новопоявата на диабет тип 2 при състояния, свързани с висок риск за развитие на заболяването като хипертония, сърдечна недостатъчност и други сърдечно-съдови заболявания.

Контрол на протромботичното състояние

Антитромбоцитни медикаменти

Основанието за провеждане на антитромботична терапия за превенция на големите сърдечно-съдови инциденти при пациенти с диабет е в съответствие с основанието за превенция на атеротромбозата при пациенти без диабет.

1. Инхибитори на циклооксигеназата - аспирин

Подгрупов анализ на пациенти с диабет от големите проучвания, включващи пациенти с и без диабет, предоставя не много убедителни данни за ефективността от приложението на аспирин (ацетилсалицилова киселина).⁴²⁻⁴⁴

Проучването Primary Prevention Project включва 4500 души без анам-

неза за сърдечно-съдов инцидент, но с наличие на поне един сърдечно-съдов рисков фактор.⁴⁵ В групата на пациентите с диабет (n=1031) е установена изненадващо ниска ефективност на терапията с аспирин: честотата на големите съдови инциденти е редуцирана с 10% при пациентите с диабет спрямо 31% при пациентите без диабет. Малко вероятно е тези резултати да са случайни, тъй като подгрупата пациенти с диабет е набрана в специализирана клиника по диабет. Тези данни, макар и не дефинитивни, хвърлят съмнения върху ефективността на аспирин за първична превенция при пациенти с диабет.

В проучването ETDRS⁴⁶, фокусирано върху прогресията на диабетна ретинопатия, е установено, че дългосрочната терапия с аспирин (650 mg) редуцира честотата на миокардния инфаркт с 28%, но не повлиява честотата на общите сърдечно-съдови инциденти. Честотата на някои инциденти дори е повишена при пациентите на аспирин спрямо контролите (7.5% спрямо 1.5%) в проучването DAMAD, изследващо монотерапия с аспирин и комбинирана терапия с аспирин и дупиридабол при пациенти с ретинопатия.⁴⁷

С още по-голяма значимост са обобщените резултати от 9 проучвания върху сърдечно-съдова превенция с антитромбоцитни медикаменти (основно аспирин) при пациенти с диабет, систематично представени в един метаанализ (Trials Collaboration Meta-Analysis)⁴⁸ – потвърдена е незначителна допълнителна редукция на честотата на сърдечно-съдовите инциденти (7%), много по-ниска от тази, получена при други рискови групи, като например пациенти, преживели инфаркт или инсулт (22% за двете групи). По-голямата част от пациентите, включени в споменатите проучвания, са без анамнеза за сърдечно-съдов инцидент, въпреки че вероятно имат и други сърдечно-съдови рискови фактори (хипертония, дислипидемия) освен диабет.

Оскъдни са данните от клинични проучвания за вторична профилактика. Петгодишно проучване Veterans Administration Cooperative Study⁴⁹ проследява група от 231 пациенти с диабет и гангрена или ампутация на крайници, дължащи се на диабетна периферна артериална болест, на които е назначена

терапия с аспирин и дупиридабол или плацебо. Не са наблюдавани значими ефекти на терапията с тези медикаменти върху големите сърдечно-съдови инциденти. В проучването MATCH⁵⁰ е изследван ефектът от прибавянето на аспирин към клопидогрел при пациенти с пресен исхемичен инсулт или церебрална исхемична атака, имащи поне един допълнителен рисков фактор – в 2/3 от случаите диабет. Добавянето на аспирин към клопидогрел няма значими ефекти върху честотата на исхемичен инсулт, остър миокарден инфаркт и хоспитализация поради съдови усложнения в сравнение с монотерапията с клопидогрел. Рискът от животозастрашаващи кръвоизливи е повишен при пациентите на комбинирана терапия.⁴⁴

В наскоро проведеното проучване CHARISMA⁵¹ не се съобщават благоприятни ефекти на комбинирана терапия с аспирин и клопидогрел в група пациенти с множествени рискови фактори, като общият риск от тежък кръвоизлив е повишен с 25%.

Съществуват съмнения относно реалната ефективност на терапията с аспирин при пациенти с диабет, поради което е необходимо провеждане на допълнителни изследвания за дефинитивна оценка на мястото на аспирин и други антитромбоцитни медикаменти и комбинации при пациенти с диабет.

Въпреки споменатите съмнения, много официални медицински организации поддържат становището, че аспиринът е достатъчно ефективен в превенцията на сърдечно-съдовите инциденти при пациенти с диабет.⁵² Американската диабетна асоциация (ADA),⁵³ Американската кардиологична асоциация (AHA)⁵⁴, US Preventive Services Task Force⁵⁵ и Европейското кардиологично дружество (ESC)⁵⁶ препоръчват редовна употреба на аспирин при пациенти с диабет, особено при наличие на други рискови фактори в съответствие със следните критерии:

ADA (1998-2004): диабет (възраст >40 г.) + ≥ 1 сърдечно-съдов рисков фактор;

AHA (2002): диабет и 10-годишен риск >10% за първи инцидент, свързан с ИБС;

US Preventive Services Task Force (2002): диабет и 10-годишен риск

>5% за първи инцидент, свързан с ИБС;

ESC: диабет и 1-годишен риск >1.5% за първи инцидент, свързан с ИБС.

Препоръчителната доза за аспирин според горните препоръки варира между 75 и 162 mg дневно. Рискът от настъпване на сърдечно-съдов инцидент при пациенти с диабет надвишава очаквания в повечето проучвания. В наскоро проведено проучване⁵⁷ при голяма кохорта от амбулаторни пациенти с диабет тип 2 в общата практика е установен среден 10-годишен риск за коронарен инцидент при тях 21.5%. Следователно, в съответствие с горните препоръки, при голяма част (поне 65%) от всички пациенти с диабет тип 2 е необходимо назначаването на терапия с аспирин.⁵² От друга страна, по данни на ADA аспиринът е достатъчно употребяван при пациентите с диабет.⁵⁸ Това вероятно се дължи на факта, че вниманието на лекаря е насочено предимно към гликемичния контрол и повлияването на рисковите фактори, а не толкова към назначаването на антитромботичен медикамент.

Трябва да се отбележи, че поставянето на аспирин при диабет в зависимост от наличието на други асоциирани рискови фактори, официалните препоръки заобикалят същността на проблема – дали аспиринът е достатъчно ефективен при пациенти с диабет.

2. Тромбоксан-синтаза и рецепторни инхибитори

Основанието за разработване на директни инхибитори на тромбоксан-синтазата се базира на наблюдението, че синтезата на тромбоксан A₂ (TXA₂) е повишена при диабет.^{59, 60} Понастоящем съществуват клинични данни само за пикотамид – двоен инхибитор на тромбоксан-синтазата и на тромбоксановите рецептори. В проучването DAVID⁶¹, повече от 1200 пациенти с диабет тип 2 и установена периферна артериална болест са рандомизирани на пикотамид (600 mg) или аспирин (320 mg). Установено е, че пикотамид снижава двукратно общата смъртност в сравнение с аспирин, значимо снижава относителния риск за настъпване на смърт (0.55)⁶¹ и редуцира съдовата смъртност от 4.1% до 2.1%, макар и незначимо. Терапията с пикотамид е свързана с по-

малка честота на кръвоизливи и с по-добра поносимост в сравнение с аспирин.

Данните от проучването DAVID показват, че двойните инхибитори на тромбоксан-синтазата и тромбоксановите рецептори могат да имат благоприятен фармакологичен профил в сърдечно-съдовата превенция при пациенти с диабет. Това проучване може да бъде отправна точка за бъдещи проучвания с пикотамид и други представители на класа като ридогрел и изследвания напоследък натриев терутробан.

3. Тиенопиридини

В проучването CAPRIE е установено, че предимството на клопидогрел спрямо аспирин, наблюдавано в общата популация на проучването, се наблюдава и в голяма подгрупа на пациенти с диабет (3866 пациенти). Редукцията на общия риск от сърдечно-съдови инциденти при пациентите с диабет спрямо тези без диабет е значима – 2.1%, и дори по-висока (3.8%) при пациентите с диабет на терапия с инсулин. Предполага се, че тези резултати са свързани основно с по-високата абсолютна честота на инцидентите при пациентите с диабет, тъй като степента на редукцията на относителния риск при терапия с клопидогрел е подобна при пациенти с и без диабет.⁶² Наблюдавана е резистентност към клопидогрел при пациенти с диабет на дългосрочна терапия с медикамента, особено при тези на инсулиново лечение.⁶³ Описана е и резистентност към клопидогрел при пациенти с диабет и остър коронарен синдром⁶⁴, която в проучването OPTIMUS⁶⁵ е била частично преодоляна чрез повишаване на дозата до 600 mg.

4. Инхибитори на гликопротеин IIb/IIIa

Към инхибиторите на гликопротеин IIb/IIIa се отнасят абсиксимаб, който представлява антитяло към тромбоцитния рецептор за фибриноген, и пептиди с подобни свойства (напр. тирофибан, ламифибан, ептифибати). Обикновено те се прилагат парентерално в комплексната антитромботична терапия на острия коронарен синдром. Общ анализ на данните от подгрупата на пациентите с диабет и остър коронарен синдром в 6 проучвания показва редукция на 30-дневната смъртност с 26% при приложение на тези меди-

каменти спрямо плацебо, която е по-силно изразена при пациенти без диабет.⁶⁶ Благоприятните ефекти са още по-значими при пациенти с диабет след перкутанна коронарна интервенция – 70%.

Инхибиторите на гликопротеин IIb/IIIa имат висока ефектив-

ност при диабет и употребата им е препоръчителна при пациенти с диабет и остър коронарен синдром, подлежащи на перкутанна коронарна интервенция.⁶⁷

За съжаление, тези ефективни антитромбоцитни медикаменти не могат да бъдат прилага-

Абревиатура на проучването	Име на проучването
ALLHAT	Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial Проучване за превенция на сърдечни инциденти с антихипертензивна и липидо-понижаваща терапия
ASCOT	Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Англо-скандинавско проучване върху сърдечни инциденти
ASPEN	Atorvastatin Study for Prevention of Coronary Heart Disease Endpoints in Non-Insulin-Dependent Diabetes mellitus Проучване за превенция на коронарна болест на сърцето с аторвастатин при неинсулино-зависим захарен диабет
BENEDICT	Bergamo Nephrologic Diabetes Complications Trial Бергамо проучване върху бъбречни увреждания при диабет
CAPRIE	Clopidogrel versus Aspirin in Patients at Risk of Ischaemic Events Проучване на клопидогрел спрямо аспирин при пациенти с риск от исхемични инциденти
CARDS	Collaborative Atorvastatin Diabetes Study Колаборативно проучване с аторвастатин при диабет
CHARISMA	Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischaemic Stabilization, Management and Avoidance Клопидогрел при висок атеротромботичен риск и за стабилизиране, лечение и избягване на исхемия
DAIS	Diabetes Atherosclerosis Intervention Study Интервенционално проучване при атеросклероза и диабет
DAMAD	Dipyridamole, Aspirin, Microangiopathy of Diabetes Дипиридабол, аспирин и диабетна микроангиопатия
DAVID	Drug evaluation in Atherosclerotic Vascular disease in Diabetics Оценка на медикаменти при атеросклеротична съдова болест при диабет
DREAM	Diabetes Reduction Assessment with ramipril and rosiglitazone Medication Снижение на диабета с рамиприл и розиглитазон
EUROPA	European trial on Reduction Of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease Европейско проучване за снижение на сърдечни инциденти с периндоприл при стабилна коронарна артериална болест
FIELD	Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes Приложение на фенофибрат и снижение на инцидентите при диабет
HOPE	Heart Outcomes and Prevention Evaluation study Проучване за оценка на сърдечни крайни резултати и превенция
HPS	Heart Protection study Проучване за сърдечна протекция
LIFE	Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study Приложение на лозартан за намаляване усложненията при хипертония
MATCH	Management of Atherothrombosis with Clopidogrel in High-Risk patients Лечение на атеротромбоза с клопидогрел при високо-рискови пациенти
MICRO-HOPE	Microvascular, cardiovascular and Renal Outcomes in the HOPE study Микросъдови, сърдечно-съдови и бъбречни резултати в проучването HOPE
TNT	Treating to New Targets Лечение за посигане на нови прицелни нива
UKPDS	UK Prospective Diabetes Study Проспективно проучване на диабета във Великобритания
VYVAL	Vytorin vs Atorvastatin in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Hypercholesterolaemia Виторин спрямо аторвастатин при пациенти със захарен диабет тип 2 и хиперхолестеролемия

Табл. 1. Списък на абревиатурите и наименованията на цитираните клинични проучвания.

ни per os, което прави невъзможно приложението им в контекста на дългосрочната превенция, която е задължителна при хронични заболявания, като захарния диабет.

Приложението на антитромбоцитни медикаменти при диабетна ретинопатия е спорно. В редица проучвания е установено, че аспирин, както и други антитромбоцитни средства, показват ограничена ефективност по отношение на забавянето на прогресията на диабетната ретинопатия.^{47, 68} Позитивни ефекти са наблюдавани само при пациенти с минимални изменения на ретината. Инхибирането на тромбоцитната функция вероятно не е достатъчно, за да повлияе ефективно комплексните микросъдови промени, настъпващи при диабетна микроангиопатия.

Хепарин и орални антикоагуланти

Употребата на нефракциониран хепарин (НФХ) и нискомолекулни хепарини (НМХ) в профилактиката и терапията на съдовите усложнения при диабет не се отличава от употребата им при пациенти без диабет.

Изненадващо, захарният диабет не е приет за рисков фактор за венозен тромбемболемизъм в едно обширно епидемиологично проучване⁶⁹ и наскоро публикувани препоръки.^{69, 70} Характерната за диабета склонност към хиперкоагулабилитет налага провеждане на профилактика при наличие на риск за развитие на дълбока венозна тромбоза. Няма специални препоръки за приложението на НФХ и НМХ при остра венозна или артериална тромбоза при захарен диабет. В списъка на състоянията, при които има показания за антитромботична терапия гумата „диабет“ дори не присъства в съвременните препоръки.⁷⁰

Няма данни, че наличието на диабет може да повлияе продължителността на терапията с оралния антикоагулант кумарин след дълбока венозна тромбоза. Обратно, при пациенти с предсърдно мъждене наличието на диабет носи допълнителен риск за кардиоемболичен инсулт.^{71, 72}

Диабетът присъства в някои списъци на състояния, свързани с хеморагични усложнения по време на терапия с орални антикоагуланти, въпреки че данните са оскъдни.⁷³

Описани са също фармакологич-

ни взаимодействия между кумариновите производни и сулфонилурейните антидиабетни медикаменти и акарбозата⁷⁴, с потенциране на антикоагулантните им ефекти. Такива взаимодействия не са наблюдавани с метформин.

В заключение, профилактиката на сърдечно-съдовите усложнения и инциденти е една от първичните цели на терапията на захарния диабет. Тъй като повечето сърдечно-съдови инциденти, настъпващи при диабет, имат атеротромботична патогенеза, приложението на антитромботична медикация заслужава особено внимание. Аспирин, въпреки препоръките на официалните организации, изглежда има по-слаба ефективност при пациенти с диабет в сравнение с пациенти без диабет. В групата на тиенопиридиновите препарати, за клопидогрел са налице противоречиви данни, в зависимост от дизайна на клиничното проучване, и не винаги убедителна ефективност по отношение контрола на тромбоцитната хиперактивност при пациенти с диабет.

Що се отнася до повлияването на рисковите фактори, контролът на телесното тегло е от изключителна важност. Превръщането на затлъстяването в метаболически синдром може ефективно да бъде контролирано чрез подходящ диетичен режим. Ефективността на диетичния режим без приложение на медикаментозна терапия в превенцията на сърдечно-съдовите инциденти при пациенти с изявен диабет, обаче, се поставя под съмнение. Промяната на начина на живот, физическата активност и преустановяването на тютюнопушенето имат критич-

на роля за превенцията на мозъчния инсулт, тежката исхемия и ампутицията на крайниците както при наличие, така и при отсъствие на диабет.

Контролът на хипергликемията е важен фактор по отношение повлияване на изявата и прогресията на диабетната микроангиопатия, но сам по себе си не е достатъчен за редуциране на честотата на големите съдови инциденти. За постигането на тази цел е необходим комплексен подход, насочен към повлияването на всички, свързани с диабета рискови фактори.

По отношение на контрола на дислипидемията, статините имат централна роля в превенцията на големите сърдечно-съдови инциденти, независимо от изходните липидни нива и сърдечно-съдовия статус на пациентите. Някои антидиабетни средства, като например метформин и тиазолидиндионите, действат върху механизмите на инсулинова резистентност, имат допълнителна роля в този аспект.

Структурният контрол на артериалното налягане е от изключителна важност за превенцията на диабетните микро- и макросъдови усложнения. Някои класове антихипертензивни медикаменти, като ACE-инхибиторите и АРБ, са ефективни и по отношение на профилактика и редуция на албуминурията, бъбречното увреждане и новопоявата на диабет при пациенти с повишен риск.

За ефективно намаляване на сърдечно-съдовите усложнения при диабет е необходимо провеждане на системен и комплексен подход с цел максимално пълен контрол на всички съпътстващи заболяването рискови фактори.

Литература

1. Buse JB, Ginsberg HN, Bakris GL, et al. Primary prevention of cardiovascular disease in people with diabetes mellitus: a scientific statement from the American Heart Association and the American Diabetes Association. *Circulation* 2007; 115: 114-26
2. Ryden L, Standl E, Bartnik M, et al., on behalf of Task Force Members. Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular disease: executive summary. *Eur Heart J* 2007; 28: 88-136
3. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 2000; 321: 405-12
4. Cheta D, Panaite C, Balas B, et al. Cardiovascular complications of diabetes mellitus: magnitude of the problem. In: Cheta D, editor. *Vascular involvement in diabetes*. Basel: Karger, 2005: 3-11
5. Gaede P, Vedel P, Larsen N, et al. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2003; 348: 383-93
6. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998; 352: 854-65

Пълната библиографска справка е на разположение в издателството и може да бъде представена при поискване.