

Генделека Г.Ф.<sup>1</sup> , Генделека А.М.<sup>2</sup><sup>1</sup> Одеський національний медичний університет, м. Одеса, Україна<sup>2</sup> КНП «Центр первинної медико-санітарної допомоги № 5» Одеської міської ради, м. Одеса, Україна

## Цукровий діабет, функція тромбоцитів і ацетилсаліцилова кислота

For citation: *Mižnarodnij endokrinologičnij žurnal*. 2021;17(3):250-257. doi: 10.22141/2224-0721.17.3.2021.232660

**Резюме.** Цукровий діабет (ЦД) — незалежний чинник ризику серцево-судинних захворювань (ССЗ). Пришвидшений розвиток атеросклерозу у хворих на ЦД є наслідком ендотеліальної дисфункції, низькоградієнтного запалення, оксидативного стресу, дисліпідемії та порушення функції тромбоцитів. Результати проведених досліджень показали, що серед хворих на ЦД відзначається високий відсоток відсутності ефекту при використанні як ацетилсаліцилової кислоти (АСК), так і клопідогрелю. При цьому необхідно розрізняти пацієнтів зі слабкою відповіддю й осіб з відсутністю ефекту, резистентних до прийому аспірину. Частота так званої аспіринорезистентності, згідно з сучасними дослідженнями, різна і залежить від використовуваних методів вивчення функції тромбоцитів. У хворих на ЦД вона перебуває в межах від 5 до 45 % при прийомі АСК і від 4 до 30 % при прийомі клопідогрелю. Останні дослідження свідчать про ще більшу частку таких осіб серед хворих на ЦД. Доцільність довичного прийому АСК для вторинної профілактики, тобто в осіб з діагностованими ССЗ, є безперечною (рівень доказів А). Водночас підходи до первинної профілактики відрізняються в різних країнах світу. При цьому акцентується, що первинна профілактика АСК у сучасних умовах зберігає вигідний баланс співвідношення користі/ризик. У нових рекомендаціях зазначається, що при прийомі рішення щодо призначення АСК пацієнтам без ССЗ не слід враховувати обчислений 10-річний ризик серцево-судинних подій. Замість цього слід брати до уваги всі наявні фактори ризику в кожного пацієнта, зокрема обтяжений сімейний анамнез, нездатність досягти цільових рівнів ліпідів і глікемії, а також рівень кальцифікації коронарних судин. Підтверджений висновок про те, що АСК має доказову ефективність при проведенні вторинної профілактики у пацієнтів із ССЗ. Щодо первинної профілактики серцево-судинних подій, в тому числі у здорових осіб, доцільність, тривалість прийому і вибір препарату АСК повинні визначатися з урахуванням 10-річного розвитку серйозних подій, наявності супутніх захворювань і ризику виникнення кровотечі.

**Ключові слова:** цукровий діабет; ендотеліальна дисфункція; агрегація тромбоцитів; ацетилсаліцилова кислота; огляд

Цукровий діабет (ЦД) — незалежний чинник ризику серцево-судинних захворювань (ССЗ) [1]. Хворі на ЦД мають підвищений (в 2–4 рази) ризик розвитку атеросклерозу судин середнього і великого калібру. Основною причиною ішемічних уражень серця і цереброваскулярної патології вважають розрив атеросклеротичної бляшки з залученням гіперагрегальних тромбоцитів [2]. Пришвидшений розвиток атеросклерозу у хворих на ЦД є наслідком ендоте-

ліальної дисфункції, низькоградієнтного запалення, оксидативного стресу, дисліпідемії та порушення функції тромбоцитів [3].

З патофізіологічної точки зору ЦД слід розглядати як протромботичний стан. Тромбоцити хворих на ЦД характеризуються збільшенням середнього обсягу, що є результатом дисфункції мегакаріоцитів або хронічної активації. Збільшення їх середнього обсягу асоціюється зі збільшенням поверхні тромбоцитів і активних

 © 2021. The Authors. This is an open access article under the terms of the [Creative Commons Attribution 4.0 International License, CC BY](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/), which allows others to freely distribute the published article, with the obligatory reference to the authors of original works and original publication in this journal.

Для кореспонденції: Генделека Григорій Федотович, доктор медичних наук, професор кафедри внутрішньої медицини № 1, завідувач курсу ендокринології, Одеський національний медичний університет, Валіховський провулок, 2, м. Одеса, Україна; e-mail: [gegefa53@gmail.com](mailto:gegefa53@gmail.com)

For correspondence: Grygorij Gendeleka, MD, PhD, Professor, Department of internal medicine 1, Head of the course of endocrinology, Odessa National Medical University, Valikhovskiy lane, 2, Odesa, 65082, Ukraine; e-mail: [gegefa53@gmail.com](mailto:gegefa53@gmail.com)

Full list of authors information is available at the end of the article.

глікопротеїнових рецепторів. Встановлена підвищена експресія рецепторів фібриногену, фактора Віллебранда, Р-селектину та колагену. Збільшення середнього обсягу тромбоцитів, на думку деяких авторів, є важливим фактором ризику розвитку інфаркту міокарда. Тромбоцити хворих на ЦД характеризуються низьким вмістом глутатіону й інших антиоксидантів і містять багато арахідонової кислоти, що супроводжується посиленням утворенням тромбоксану А2 і простагландину Н2 [4].

Посилена продукція тромбоксану А2 призводить до пришвидшеного обороту тромбоцитів і збільшення їх зв'язування з фібриногеном. Крім цього, відбувається збільшення вивільнення фактора 4 тромбоцитів і бета-тромбоглобуліну, посилення продукції фактора VIII і збільшення експресії тромбоспондину, що в кінцевому підсумку призводить до збільшення агрегації тромбоцитів. На активованих тромбоцитах також збільшується експресія CD40 лігандів, що зв'язуються з ендотелієм, моноцитами, стимулюють синтез молекул адгезії, хемокінів і активують матриксні металопротеїнази [5].

При ЦД відзначається порушення обміну кальцію, що призводить до збільшення вмісту внутрішньоклітинного кальцію та сприяє збільшенню агрегації тромбоцитів. Важливими причинами дисфункції ендотелію та запалення при ЦД є неензиматичне глікування білків і ліпідів, збільшення активності протеїнази С (РКС), зменшення продукції оксиду азоту (NO), оксидативний стрес і гемодинамічні порушення [6]. Продукція NO ендотелієм і його біодоступність при ЦД знижені, що пов'язано з гіперглікемією, обумовленою інсулінорезистентністю (ІР) і високим вмістом вільних жирних кислот (ВЖК). Оксид азоту перешкоджає розвитку атеросклерозу шляхом редукції адгезії моноцитів, лейкоцитів до ендотелію, зниження продукції вільних радикалів кисню і пригнічення окиснення ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ). Встановлений взаємозв'язок між вазодилатацією як маркером ендотеліальної дисфункції, з одного боку, та ІР — з іншого [7].

Численні дослідження свідчать, що чим вищою є чутливість до інсуліну, тим краща функція ендотелію, тобто ІР асоціюється з дисфункцією ендотелію. Гіперглікемія *per se* активує різні ізоферменти протеїнази С, що супроводжується збільшенням активності різних оксидаз із гіперпродукцією вільних радикалів кисню [8].

Ще одним наслідком підвищеної активності РКС є підвищення рівня ендотеліну-1, що призводить до порушення мікроциркуляції й індукції експресії прозапальних цитокінів. Індукована гіперглікемією стимуляція РКС також призводить до посиленого утворення циклооксигенази-2 (ЦОГ-2). Наслідком цього є порушення рівноваги між вазодилататором — простагландіном і вазоконстриктором — тромбоксаном А2, який має проатерогенний потенціал. Дослідження гемостазу у хворих на ЦД встановили зниження фібринолітичної активності, обумовлене збільшенням інгібітора активатора плазміногену 1 [9].

Наступною характерною констеляцією для ЦД є зниження рівня холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ), а також підвищення рівня холестерину ЛПНЩ і тригліцеридів. В сироватці крові визначається високий рівень ВЖК, пов'язаний з ІР, при якій порушена супресія ліполізу та відбувається збільшення продукції неестерифікованих жирних кислот. Низький рівень ЛПВЩ призводить до прискореного окиснення частинок ЛПНЩ [10].

Найважливішу роль у прогресуванні атеросклерозу при ЦД відіграє посилення неферментативного глікування білків і ліпідів з утворенням і відкладенням кінцевих продуктів глікування (КПГ). В результаті глікування білків мембран тромбоцитів змінюється їх еластичність, що призводить до більш тривалого зв'язку різних стимуляторів з рецепторами. Цей факт розглядається як одна з причин гіперсенситивності кров'яних пластинок. Відкладення КПГ в ендотелії призводить до порушення функції судин з подальшою адгезією моноцитів, макрофагів і тромбоцитів до ендотелію. Взаємодія КПГ зі своїми рецепторами на поверхні ендотелію призводить до генерації вільних радикалів і активації фактора транскрипції NF-κB. Результатом цієї активації є посилення експресії різних цитокінів, хемокінів і молекул адгезії. У сироватці крові визначається підвищення рівня ФНП-α, ФНП-β, ІЛ-1, ІЛ-6, ІЛ-8 та інтерферону γ [11].

Предметом ретельного вивчення залишаються так звані мікрочастинки. Вони є везикулами, що складаються зі складових частин мембрани, які при активації клітин вивільняють свій вміст у кровотік. З огляду на їх величину ці везикули мають назву мікрочастинок. При ЦД збільшення їх кількості асоціюється зі зростанням серцево-судинного ризику. Особливо негативну роль відіграють фосfolіпіди як складові цих мікрочастинок, що активують фактори згортання. Мікрочастинки можуть бути джерелом сигналів активації лейкоцитів. Крім того, вивільнення мікрочастинок призводить до стимуляції неоангіогенезу, індукції апоптозу ендотелію і гладком'язових клітин, а також вони індукують секрецію тромбоксану А2 з подальшим вазоспазмом [12].

Підсумовуючи вищесказане, можна перерахувати такі порушення функції і структури тромбоцитів:

- збільшення реактивності, адгезивності й агрегабельності;
- посилення зв'язування з агоністами;
- збільшення продукції простагландинів;
- посилення експресії молекул адгезії;
- зниження утворення оксиду азоту і резистентність до нього простагландіну;
- зниження вмісту магнію і збільшення вмісту кальцію;
- посилення внутрішньоклітинної мобілізації кальцію;
- збільшення обсягу і клітинної поверхні;
- збільшення альфа-гранул і посилення секреторної функції;

- збільшення експресії глікопротеїнових рецепторів ІІb/ІІа і Іb;
- посилення глікування мембран і модифікація їх плинності;
- збільшення афінності різних лігандів;
- збільшення вмісту і секреції інгібітора активатора плазміногену 1.

### Ацетилсаліцилова кислота як тромбоцитарний антиагрегант і її використання у хворих на ЦД

З огляду на вищесказане досить привабливою є стратегія інгібування агрегації тромбоцитів з метою зниження найважливіших кінцевих точок, зокрема смерті, інфаркту міокарда або інсульту. Оскільки лікування ацетилсаліциловою кислотою (АСК) є досить банальним підходом, не слід випускати з уваги корекцію інших факторів ризику. Найважливішими компонентами підходу також є здорове харчування, щоденне фізичне навантаження і профілактика ожиріння, що є важливими елементами як запобігання ЦД, так і його лікування [13].

АСК вивчалась у різних популяціях, а також у практично здорових осіб, при цьому хворі на ЦД аналізувались у підгрупах. Досить об'єктивні метааналізи встановили явну користь і ефективність АСК. У загальній сукупності застосування АСК знижує частоту серйозних судинних подій приблизно на 25 % [14, 15]. До категорії серйозних судинних подій включають нефатальний інфаркт міокарда, нефатальний інсульт або серцево-судинну смерть, в тому числі смерть з нез'ясованої причини. Слід зауважити, що АСК використовувалась для вторинної профілактики і призводила до вірогідного зниження частоти судинних подій і смертності. Це стосується хворих, які не страждають на ЦД, оскільки в останніх результати не такі обнадійливі.

Результати проведених досліджень показали, що серед хворих на ЦД відзначається високий відсоток відсутності ефекту при використанні як АСК, так і клопидогрелю. При цьому необхідно розрізняти пацієнтів зі слабкою відповіддю й осіб з відсутністю ефекту, резистентних до прийому аспірину. Частота так званої аспіринорезистентності, згідно з сучасними дослідженнями, є різною і залежить від використовуваних методів вивчення функції тромбоцитів. У хворих на ЦД вона перебуває в межах від 5 до 45 % при прийомі АСК і від 4 до 30 % при прийомі клопидогрелю [16]. Останні дослідження свідчать про ще більшу частку таких осіб серед хворих на ЦД.

П'ять рандомізованих досліджень використання АСК як первинної профілактики серцево-судинних подій продемонстрували їх редукцію на 4–44 %. Ці дослідження проводились незалежно від наявності ЦД, однак докази ефективності АСК для первинної профілактики у хворих на ЦД досить скромні [17–19].

Метааналіз G. De Berardis [20] показав, що використання АСК для первинної профілактики серцево-судинних подій при ЦД є малоефективним.

Японське дослідження JPAD [21] встановило, що призначення АСК як тромбоцитарного антиагреганта для первинної профілактики атеросклерозу у 2539 хворих на ЦД 2-го типу протягом 4,4 року в дозі 81–100 мг/добу призвело до результатів, які розчаровують: 68 хворих у групі АСК проти 86 у контрольній групі зазнали судинних подій. Це відповідає невірогідному зниженню ризику при прийомі АСК на 20 %. Виключно для підгрупи пацієнтів віком понад 65 років це зниження ризику становило 32 % (45 проти 59), що відображає позитивний вплив АСК у цій підгрупі. Загалом слід підкреслити, що це дослідження не дало вичерпних відповідей на поставлені запитання. Результати, на які розраховували дослідники, не виправдалися і становили менше однієї третини від прогнозованих.

Аналогічні результати у хворих на ЦД 2-го типу продемонструвало дослідження POPADAD, проведене в осіб із безсимптомними хронічними оклюзійними захворюваннями артерій. Обстежено 1276 хворих на ЦД 1-го і 2-го типу та безсимптомними оклюзійними захворюваннями артерій. Критеріями виключення були ураження судин з ішемічними проявами. Учасники дослідження отримували або 100 мг АСК, або плацебо, або комплекс вітамінів з мікроелементами. Частота первинних кінцевих точок — смерть від ішемічної хвороби серця (ІХС) або інсульту, нефатальний інфаркт міокарда або інсульт і ампутація кінцівки нижче коліна — була в середньому через 6,7 року лікування однаковою в групах АСК і плацебо. Жодної переваги не було встановлено щодо серцево-судинної смерті та смерті від інсульту. Результати вторинної профілактики після судинних подій при проведенні антитромботичної терапії у хворих на ЦД були гіршими порівняно з хворими без діабету [22].

У 2010 році G. Fowkes [23] навів результати використання аспірину при безсимптомному атеросклерозі. Були обстежені 29 000 шотландських чоловіків і жінок щодо ураження судин. Були виявлені 3500 осіб з ознаками початкового безсимптомного атеросклерозу без вказівок в анамнезі на інфаркт міокарда або інсульт. Половина учасників дослідження щодня приймала 100 мг АСК, інша половина — плацебо. Середній термін спостереження становив 8,2 року з реєстрацією серцево-судинних подій. Результат: АСК не продемонструвала явної переваги щодо виникнення захворювань судин.

Пацієнти з ЦД є групою високого ризику ССЗ. До сьогодні було прийнято вважати, що прийом АСК знижує в них ризик розвитку уражень судин. Тому ця так звана первинна профілактика була рекомендована Американською діабетичною асоціацією. Такої ж точки зору дотримувалося й Німецьке діабетичне товариство.

Тим часом значна кількість досліджень свідчила про відсутність ефекту при використанні АСК для первинної профілактики. Це ще не все. У 2009 році група шведських дослідників опублікувала повідомлення про збільшення смертності серед хворих на ЦД без попе-

реднього ССЗ при прийомі АСК. Робота була опублікована під промовистою назвою «Аспірин збільшує смертність у хворих на ЦД без серцево-судинних захворювань». Смертність зросла у 50-річних на 17 %, а у 85-річних — на 29 % [24].

Ситуація з використанням АСК як первинної профілактики у різних контингентів більше прояснилася після публікації результатів трьох найбільших досліджень (ASCEND, ARRIVE, ASPREE). Ці великі рандомізовані дослідження були проведені з метою визначення користі від первинної профілактики АСК у різних популяціях пацієнтів із середнім серцево-судинним ризиком.

### Дослідження ASCEND

У дослідженні ASCEND взяли участь 15 480 пацієнтів з ЦД без ССЗ на момент включення, вони були рандомізовані в групи з щоденним прийомом 100 мг АСК з кишковорозчинною оболонкою або плацебо. Середній вік пацієнтів становив 63 роки, жінок було 35 %. Після прийому АСК протягом 7,4 року зазначалось абсолютне зниження частоти інфаркту міокарда на 1,1 % (8,5 проти 9,6 %;  $p = 0,01$ ) і порівнянне абсолютне підвищення частоти великих кровотеч на 0,9 % (4,1 проти 3,2 %;  $p = 0,003$ ). За частотою виникнення шлунково-кишкових злоякісних новоутворень і взагалі раку групи АСК і плацебо статистично не відрізнялися [18].

### Дослідження ARRIVE

У дослідженні ARRIVE 12 546 пацієнтів без ССЗ і ЦД із середнім ризиком серцево-судинних подій (10–20 % протягом 10 років) були рандомізовані для прийому 100 мг АСК в кишковорозчинній оболонці або плацебо. Середній вік учасників становив 63 роки, жінок в обох групах було 30 %.

Первинна кінцева точка включала: смерть з причини серцево-судинних подій, інфаркт міокарда, нестабільну стенокардію, транзиторну ішемічну атаку й інсульт. Після п'яти років спостереження групи не мали відмінностей ні за первинною кінцевою точкою (приблизно 4,5 % в обох групах), ні за її окремими компонентами.

Відзначимо, що у групі пацієнтів з комплаєнсом > 60 % прийом АСК асоціювався з відносним зниженням частоти всіх інфарктів міокарда, в тому числі нефатальних, на 47 і 45 % відповідно. Частота шлунково-кишкових кровотеч (переважно легких) була вищою в групі АСК порівняно з групою плацебо (0,97 проти 0,46 % відповідно), однак за частотою фатальних кровотеч групи не відрізнялися [17, 25].

### Дослідження ASPREE

Метою дослідження ASPREE була оцінка доцільності профілактики АСК (100 мг в кишковорозчинній оболонці) у практично здорових осіб похилого віку. У дослідження включали пацієнтів віком > 70 років (> 65 років для афро- і латиноамериканців) без ССЗ,

цереброваскулярної патології та деменції. Одним із критеріїв виключення був високий геморагічний ризик. У дослідженні взяли участь понад 19 000 пацієнтів (середній вік — 74 роки; 56 % жінок, 11 % з ЦД). Середній період спостереження становив 4,7 року.

Частота первинної кінцевої точки (смерть від будь-яких причин, деменція при фізичній недієздатності) становила 21,5 % у групі АСК проти 21,2 % у групі плацебо ( $p = 0,79$ ).

Частота серцево-судинних подій у групах АСК і плацебо становила 10,7 і 11,3 на 1000 пацієнтів (відносний ризик — 0,95 %; різниця статистично несуттєва). До того ж прийом АСК асоціювався зі значно підвищеним ризиком кровотеч (відносний ризик — 1,38;  $p < 0,001$ ) за рахунок внутрішньочерепного крововиливу і кровотечі з верхніх відділів шлунково-кишкового тракту. Загальна смертність була вищою у групі АСК (5,9 проти 5,2 % у групі плацебо;  $p < 0,05$ ) внаслідок високої смертності від раку (3,1 проти 2,3 %;  $p < 0,05$ ) [19, 25].

### Імовірні причини нейтральних результатів щодо серцево-судинних подій

*1. Дослідження не мали достатньої статистичної сили, щоб продемонструвати ефект від лікування АСК у популяціях з низьким або середнім серцево-судинним ризиком*

Згідно з протоколом ASPREE очікувана частота серцево-судинних подій повинна становити 22,4 на 1000 пацієнтів. Реальний показник виявився приблизно вдвічі меншим. У ARRIVE частота подій становить лише 1/3 від прогнозованої. Ймовірно, це зумовлено відносно добрим станом здоров'я пацієнтів на момент включення, а також збільшенням використання й ефективності стратегії контролю інших факторів ризику протягом останніх 10 років [25].

Учасники всіх цих досліджень загалі мали середній серцево-судинний ризик на момент включення, однак цей ризик не є стійкою величиною.

ASCEND — єдине дослідження із трьох, в якому був отриманий статистично вірогідний позитивний ефект АСК щодо серцево-судинних подій, хоча цей результат компенсувався порівнянним підвищенням частоти кровотеч. Слід взяти до уваги, що на відміну від більш ранніх досліджень ASCEND характеризувалося широким використанням інших профілактичних стратегій. На додаток до цукрознижувальних препаратів більшість пацієнтів отримували статини (75 %) й антигіпертензивні засоби. Водночас інгібітори протонної помпи в кінці дослідження отримували лише 25 % пацієнтів.

Дослідження ASCEND свідчить, що, з одного боку, добре контрольований ЦД вже не може розглядатися як еквівалент ІХС щодо серцево-судинного ризику, а з іншого — що навіть в умовах призначення додатково до сучасних кардіопротекторних стратегій низькодозова терапія АСК може запобігати серцево-судинним подіям у хворих на ЦД [18, 25].

2. *Терапевтичний ефект використовуваної дози ацетилсаліцилової кислоти 100 мг міг не реалізуватися через специфічну лікарську форму*

У всіх трьох дослідженнях використовували АСК у дозі 200 мг у кишковорозчинній оболонці, яка на той час вважалась захищаючою шлунок від шкідливої дії АСК. Однак на сьогодні встановлено, що шлунково-кишкові та інші побічні реакції є наслідком системних ефектів АСК. Крім того, на використання АСК в кишковорозчинній оболонці як важливу причину аспіринорезистентності вказує багато досліджень. Наприклад, в дослідженні Т. Groszer та співавт. [26] інгібування циклооксидози-1, за допомогою якого реалізується антиагрегантний ефект препарату, через вісім годин після прийому було достатнім у всіх пацієнтів, які використовували АСК у звичайній формі. Водночас у групі прийому АСК у кишковорозчинній оболонці достатній ефект інгібування ЦОГ був досягнутий лише в 83 % випадків.

3. *Тривала прихильність до низькодозової терапії АСК є визначальним фактором досягнення кардіопротективних ефектів*

Як вже згадувалося, в загальній популяції учасників ARRIVE прийом АСК не зменшував частоту серцево-судинних подій. Однак у підгрупі пацієнтів з високим комплаєнсом (прийом > 60 % призначених доз) терапія АСК значно знижувала частоту інфаркту міокарда, а зниження відносного ризику первинної кінцевої точки на 19 % майже досягло статистичної значущості. Це в черговий раз підтверджує, що біологічний ефект АСК стабільно проявляється в осіб, які її дійсно приймають. Можливо, низька прихильність до лікування в дослідженні ASPREE (в кінці спостереження АСК приймали лише 2/3 пацієнтів, спочатку рандомізованих на цю терапію) була причиною недосягнення статистично значущого зниження числа серцево-судинних подій [18, 25].

*Практичні рекомендації та висновки, що впливають з проведених досліджень*

Прагматичний висновок після отримання результатів цих досліджень полягає в підтвердженні раніше відомого факту, що пацієнти з низьким або середнім ризиком серцево-судинних подій в умовах належного контролю інших факторів ризику не потребують первинної профілактики АСК.

Невирішеним залишається питання, як оцінювати такий ризик, оскільки ці дослідження продемонстрували обмежену цінність використовуваних шкал [27–29].

Наявні переконливі докази свідчать, що в осіб з перенесеним інфарктом міокарда або інсультом (або високими ризиками за Фрамінгемською шкалою) АСК у низьких дозах значно зменшує частоту майбутніх судинних подій (інфаркту міокарда, інсульту і судинної смерті) [30–32].

З огляду на це Американська асоціація серця разом з Американською колегією кардіологів (АНА/ACC) рекомендують щоденний прийом АСК (75–162 мг) чоловікам і жінкам з діагностованою ІХС або атеросклеротичною хворобою судин (рівень доказів А).

На сьогодні Європейське товариство кардіологів (ESC) не вважає за доцільне призначати антиагрегантну терапію пацієнтам без ССЗ.

Загалом, чим вище серцево-судинний ризик, тим більше користі від низькодозової терапії АСК. Тому рішення щодо початку профілактичного прийому АСК необхідно приймати в індивідуальному порядку після детального обговорення між лікарем і пацієнтом очікуваної користі та потенційних ризиків, з урахуванням побажань пацієнта, вартості лікування й інших чинників.

Епідеміологічні дослідження свідчать, що інфаркт міокарда та інсульт, яким запобігає АСК, розглядаються пацієнтами як більш небезпечні події, ніж шлунково-кишкові кровотечі.

ESC у співпраці з Європейською асоціацією з вивчення діабету (EASD) в 2019 році випустили нові рекомендації з лікування та профілактики ССЗ у хворих на ЦД і предіабет [33]. Основною відправною точкою цих рекомендацій є класифікація серцево-судинного ризику у пацієнтів з ЦД на підставі наявності супутніх захворювань, тривалості хвороби, а не просто твердження про необхідність первинної або вторинної профілактики ССЗ.

**Тобто ми більше не повинні говорити про первинну і вторинну профілактику: замість цього слід класифікувати осіб як таких, що мають середній, високий або дуже високий ризик розвитку ССЗ.**

Таким чином, доцільність довічного прийому АСК для вторинної профілактики, тобто в осіб з діагностованими ССЗ, є безперечною (рівень доказів А). Водночас підходи до первинної профілактики відрізняються

**Таблиця 1. Рекомендації з використання антиагрегантної терапії з метою первинної профілактики у пацієнтів з ЦД**

Рекомендації	Клас рекомендацій	Рівень доказів
У пацієнтів із ЦД при високому і дуже високому ризику АСК (75–100 мг/добу) може розглядатися як препарат для первинної профілактики за умови відсутності протипоказань	IIb	A
У хворих на ЦД при середньому ризику серцево-судинних захворювань призначення АСК з метою первинної профілактики не рекомендується	III	B
<i>Захист слизової оболонки шлунка</i>		
При використанні низьких доз АСК слід розглянути призначення інгібіторів протонної помпи з метою профілактики шлунково-кишкових кровотеч	IIa	A

Таблиця 2. Категорії серцево-судинного ризику у хворих на ЦД

<b>Середній ризик</b>	Молоді пацієнти (вік до 35 років при ЦД 1-го типу і вік до 50 років при ЦД 2-го типу) і тривалість ЦД до 10 років без інших факторів ризику
<b>Високий ризик</b>	Пацієнти з тривалістю ЦД 10 років і більше без уражень органів-мішеней і наявності будь-яких додаткових факторів ризику
<b>Дуже високий ризик</b>	Пацієнти з ЦД і діагностованими ССЗ, або іншими ураженнями органів-мішеней, або наявністю трьох чи більше факторів ризику, або раннім розвитком ЦД 1-го типу з тривалим перебігом (менше 20 років)

в різних країнах світу [34–37]. При цьому акцентується, що первинна профілактика АСК в сучасних умовах зберігає вигідний баланс співвідношення користі/ризиків. У нових рекомендаціях зазначається, що при прийомі рішення щодо призначення АСК пацієнтам без ССЗ не слід враховувати обчислений 10-річний ризик серцево-судинних подій. Замість цього слід брати до уваги всі наявні фактори ризику в кожного пацієнта, зокрема обтяжений сімейний анамнез, нездатність досягти цільових рівнів ліпідів і глікемії, а також рівень кальцифікації коронарних судин [38–41].

## Висновки

В кожного пацієнта перед призначенням АСК для первинної або вторинної профілактики слід визначити ступінь серцево-судинного ризику і оцінювати співвідношення ризик/користь препарату, що рекомендується більшістю сучасних настанов. Абсолютна користь АСК демонструє число судинних подій, яким можна запобігти шляхом призначення препарату 1000 пацієнтам, і залежить від вираженості серцево-судинного ризику в кожного пацієнта.

Користь залежить від того, які пацієнти приймають цей препарат. У групі пацієнтів, які нещодавно перенесли серцево-судинні події, для порятунку одного життя необхідно лікувати АСК 25 осіб протягом року. Водночас у групі пацієнтів, які перенесли серцево-судинні події декілька років тому, для порятунку одного життя необхідно пролікувати 200 осіб протягом одного року. Серед здорових осіб без серцево-судинних подій цей показник становить 1000 осіб (результати засідання експертів Королівського медичного товариства Великобританії, Лондон, 2011 р.).

Отже, ще раз підтверджений висновок про те, що АСК має доказову ефективність при проведенні вторинної профілактики в пацієнтів із ССЗ. Тому застосування АСК є економічно виправданим методом профілактики і стратегією, що рятує людські життя. Щодо первинної профілактики серцево-судинних подій, в тому числі у здорових осіб, доцільність, тривалість прийому і вибір препарату АСК повинні визначатися з урахуванням 10-річного розвитку серйозних подій, наявності супутніх захворювань і ризику виникнення кровотечі (табл. 2).

У рекомендаціях пацієнти з ЦД класифікуються наступним чином. Групи хворих, яким показано призначення АСК як первинної профілактики: хворі на ЦД з високим і дуже високим серцево-судинним ризиком, десятирічний ризик серцево-судинних подій > 10; пацієнти не отримують статини; низький ризик шлунко-

во-кишкових кровотеч. Як видно з табл. 2, тривалий прийом АСК показаний пацієнтам з ризиком розвитку серцево-судинних ускладнень протягом 10 років вище 10 %. Щодо ризику розвитку побічних ефектів довгострокової терапії АСК, перш за все кровотеч, необхідно відзначити, що ризик розвитку геморагічних інсультів при цьому в 10 разів нижче ризику виникнення шлунково-кишкових кровотеч (найчастішого побічного ефекту застосування АСК). Слід пам'ятати, що ризик розвитку кровотечі залежить від наявності інших факторів, зокрема модифікованих (куріння, підвищення артеріального тиску) і супутніх захворювань (виразкова хвороба шлунка або дванадцятипалої кишки). З огляду на ці дані зменшується ймовірність виникнення таких ускладнень.

**Конфлікт інтересів.** Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів та власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

## References

1. De Rosa S, Arcidiacono B, Chieffari E, Brunetti A, Indolfi C, Foti DP. Type 2 Diabetes Mellitus and Cardiovascular Disease: Genetic and Epigenetic Links. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018 Jan 17;9:2. doi:10.3389/fendo.2018.00002.
2. Koval SM, Yushko KO, Snihurska IO, et al. Relations of angiotensin-(1-7) with hemodynamic and cardiac structural and functional parameters in patients with hypertension and type 2 diabetes. *Arterial Hypertension* 2019;23(3):183-189. doi:10.5603/AH.a2019.0012.
3. Poznyak A, Grechko AV, Poggio P, Myasoedova VA, Alfieri V, Orekhov AN. The Diabetes Mellitus-Atherosclerosis Connection: The Role of Lipid and Glucose Metabolism and Chronic Inflammation. *Int J Mol Sci*. 2020 Mar 6;21(5):1835. doi:10.3390/ijms21051835.
4. Katakami N. Mechanism of Development of Atherosclerosis and Cardiovascular Disease in Diabetes Mellitus. *J Atheroscler Thromb*. 2018 Jan 1;25(1):27-39. doi:10.5551/jat.RV17014.
5. Santilli F, Simeone P, Liani R, Davi G. Platelets and diabetes mellitus. *Prostaglandins Other Lipid Mediat*. 2015 Jul;120:28-39. doi:10.1016/j.prostaglandins.2015.05.002.
6. Kaur R, Kaur M, Singh J. Endothelial dysfunction and platelet hyperactivity in type 2 diabetes mellitus: molecular insights and therapeutic strategies. *Cardiovasc Diabetol*. 2018 Aug 31;17(1):121. doi:10.1186/s12933-018-0763-3.
7. Fidler TP, Marti A, Gerth K, et al. Glucose Metabolism Is Required for Platelet Hyperactivation in a Murine Model of Type 1 Diabetes. *Diabetes*. 2019 May;68(5):932-938. doi:10.2337/db18-0981.
8. Suslova TE, Sizohevskii AV, Ogurkova ON, et al. Platelet hemostasis in patients with metabolic syndrome and type 2 diabetes mel-

litus: cGMP- and NO-dependent mechanisms in the insulin-mediated platelet aggregation. *Front Physiol.* 2015 Jan 5;5:501. doi:10.3389/fphys.2014.00501.

9. Asrat D, Tesfaye G, Gedefaw L, Addisu W, Yemane T. Hemostatic Abnormality and Associated Factors in Diabetic Patients at Jimma University Specialized Hospital, Jimma, Southwest Ethiopia: A Comparative Cross-sectional Study. *Ethiop J Health Sci.* 2019 Mar;29(2):251-258. doi:10.4314/ejhs.v29i2.12.

10. Eleftheriadou I, Tentolouris A, Grigoropoulou P, et al. The association of diabetic microvascular and macrovascular disease with cutaneous circulation in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Complications.* 2019 Feb;33(2):165-170. doi:10.1016/j.jdiacomp.2018.10.008.

11. Rehman K, Akash MSH, Liaqat A, Kamal S, Qadir MI, Rasul A. Role of Interleukin-6 in Development of Insulin Resistance and Type 2 Diabetes Mellitus. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr.* 2017;27(3):229-236. doi:10.1615/CritRevEukaryotGeneExpr.2017019712.

12. Tabit CE, Chung WB, Hamburg NM, Vita JA. Endothelial dysfunction in diabetes mellitus: molecular mechanisms and clinical implications. *Rev Endocr Metab Disord.* 2010 Mar;11(1):61-74. doi:10.1007/s11154-010-9134-4.

13. American Diabetes Association. 9. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. *Diabetes Care.* 2018 Jan;41(Suppl 1):S86-S104. doi:10.2337/dc18-S009.

14. Bliden KP, Patrick J, Pennell AT, Tantry US, Gurbel PA. Drug delivery and therapeutic impact of extended-release acetylsalicylic acid. *Future Cardiol.* 2016 Jan;12(1):45-58. doi:10.2217/fca.15.60.

15. Fernández-Ruiz I. Aspirin for primary prevention of CVD: a matter of balance. *Nat Rev Cardiol.* 2018 Nov;15(11):651. doi:10.1038/s41569-018-0096-7.

16. Santulli G. In diabetes with no CVD, aspirin reduced serious vascular events but increased major bleeding at 7.4 years. *Ann Intern Med.* 2018 Dec 18;169(12):JC67. doi:10.7326/ACP-JC-2018-169-12-067.

17. Gaziano JM, Brotons C, Coppolecchia R, et al; ARRIVE Executive Committee. 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 Sep 22;392(10152):1036-1046. doi:10.1016/S0140-6736(18)31924-X.

18. ASCEND Study Collaborative Group; Bowman L, Mafham M, Wallendszus K, et al. Effects of Aspirin for Primary Prevention in Persons with Diabetes Mellitus. *N Engl J Med.* 2018 Oct 18;379(16):1529-1539. doi:10.1056/NEJMoa1804988.

19. McNeil JJ, Nelson MR, Woods RL, et al; ASPREE Investigator Group. Effect of Aspirin on All-Cause Mortality in the Healthy Elderly. *N Engl J Med.* 2018 Oct 18;379(16):1519-1528. doi:10.1056/NEJMoa1803955.

20. De Berardis G, Sacco M, Strippoli GF, et al. Aspirin for primary prevention of cardiovascular events in people with diabetes: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ.* 2009 Nov 6;339:b4531. doi:10.1136/bmj.b4531.

21. Ogawa H, Nakayama M, Morimoto T, et al; Japanese Primary Prevention of Atherosclerosis With Aspirin for Diabetes (JPAD) Trial Investigators. Low-dose aspirin for primary prevention of atherosclerotic events in patients with type 2 diabetes: a randomized

controlled trial. *JAMA.* 2008 Nov 12;300(18):2134-41. doi:10.1001/jama.2008.623.

22. Belch J, MacCuish A, Campbell I, et al; Prevention of Progression of Arterial Disease and Diabetes Study Group; Diabetes Registry Group; Royal College of Physicians Edinburgh. The prevention of progression of arterial disease and diabetes (POPADAD) trial: factorial randomised placebo controlled trial of aspirin and antioxidants in patients with diabetes and asymptomatic peripheral arterial disease. *BMJ.* 2008 Oct 16;337:a1840. doi:10.1136/bmj.a1840.

23. Fowkes FG, Price JF, Stewart MC, et al; Aspirin for Asymptomatic Atherosclerosis Trialists. Aspirin for prevention of cardiovascular events in a general population screened for a low ankle brachial index: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2010 Mar 3;303(9):841-8. doi:10.1001/jama.2010.221.

24. Welin L, Wilhelmsen L, Björnberg A, Odén A. Aspirin increases mortality in diabetic patients without cardiovascular disease: a Swedish record linkage study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2009 Dec;18(12):1143-9. doi:10.1002/pds.1828.

25. Schrör K, Nitschmann S. Importance of acetylsalicylic acid in primary prevention : ASCEND, ARRIVE and ASPREE as well as a meta-analysis by Rothwell et al. *Internist (Berl).* 2019 Feb;60(2):209-216. doi:10.1007/s00108-018-0541-z. (in German).

26. Grosser T, Fries S, Lawson JA, Kapoor SC, Grant GR, FitzGerald GA. Drug resistance and pseudoresistance: an unintended consequence of enteric coating aspirin. *Circulation.* 2013 Jan 22;127(3):377-85. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.112.117283.

27. Ridker PM. Should Aspirin Be Used for Primary Prevention in the Post-Statin Era? *N Engl J Med.* 2018 Oct 18;379(16):1572-1574. doi:10.1056/NEJMe1812000.

28. Thabrah MM, Sharma R. Aspirin for primary prevention of cardiovascular disease events in diabetes: the balancing act? *J R Coll Physicians Edinb.* 2018 Dec;48(4):332-333. doi:10.4997/JRCPE.2018.410.

29. Guirguis-Blake JM, Evans CV, Senger CA, O'Connor EA, Whitlock EP. Aspirin for the Primary Prevention of Cardiovascular Events: A Systematic Evidence Review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med.* 2016 Jun 21;164(12):804-13. doi:10.7326/M15-2113.

30. Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration; Baigent C, Blackwell L, Collins R, et al. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet.* 2009 May 30;373(9678):1849-60. doi:10.1016/S0140-6736(09)60503-1.

31. Smith SC Jr, Benjamin EJ, Bonow RO, et al; World Heart Federation and the Preventive Cardiovascular Nurses Association. AHA/ACCF Secondary Prevention and Risk Reduction Therapy for Patients with Coronary and other Atherosclerotic Vascular Disease: 2011 update: a guideline from the American Heart Association and American College of Cardiology Foundation. *Circulation.* 2011 Nov 29;124(22):2458-73. doi:10.1161/CIR.0b013e318235eb4d.

32. Bibbins-Domingo K; U.S. Preventive Services Task Force. Aspirin Use for the Primary Prevention of Cardiovascular Disease and Colorectal Cancer: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *Ann Intern Med.* 2016 Jun 21;164(12):836-45. doi:10.7326/M16-0577.

33. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al; ESC Scientific Document Group. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force

of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J*. 2016 Aug 1;37(29):2315-2381. doi:10.1093/eurheartj/ehw106.

34. de Gaetano G; Collaborative Group of the Primary Prevention Project. Low-dose aspirin and vitamin E in people at cardiovascular risk: a randomised trial in general practice. Collaborative Group of the Primary Prevention Project. *Lancet*. 2001 Jan 13;357(9250):89-95. doi:10.1016/s0140-6736(00)03539-x.

35. Ridker PM, Cook NR, Lee IM, et al. A randomized trial of low-dose aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med*. 2005 Mar 31;352(13):1293-304. doi:10.1056/NEJMoa050613.

36. Belch J, MacCuish A, Campbell I, et al; Prevention of Progression of Arterial Disease and Diabetes Study Group; Diabetes Registry Group; Royal College of Physicians Edinburgh. The prevention of progression of arterial disease and diabetes (POPADAD) trial: factorial randomised placebo controlled trial of aspirin and antioxidants in patients with diabetes and asymptomatic peripheral arterial disease. *BMJ*. 2008 Oct 16;337:a1840. doi:10.1136/bmj.a1840.

37. Ikeda Y, Shimada K, Teramoto T, et al. Low-dose aspirin for primary prevention of cardiovascular events in Japanese patients 60 years or older with atherosclerotic risk factors: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2014 Dec 17;312(23):2510-20. doi:10.1001/jama.2014.15690.

38. Van't Hof JR, Duval S, Walts A, Kopecky SL, Luepker RV, Hirsch AT. Contemporary Primary Prevention Aspirin Use by Car-

diovascular Disease Risk: Impact of US Preventive Services Task Force Recommendations, 2007-2015: A Serial, Cross-sectional Study. *J Am Heart Assoc*. 2017 Oct 3;6(10):e006328. doi:10.1161/JAHA.117.006328.

39. Raju N, Sobieraj-Teague M, Bosch J, Eikelboom JW. Updated Meta-Analysis of Aspirin in Primary Prevention of Cardiovascular Disease. *Am J Med*. 2016 May;129(5):e35-6. doi:10.1016/j.amjmed.2015.10.046.

40. Desideri G, Ferri C. Aspirin for primary prevention in elderly hypertensive patients: to treat or not to treat? *J Hypertens*. 2019 Jun;37(6):1154-1156. doi:10.1097/HJH.0000000000002059.

41. Gelbenegger G, Postula M, Pecen L, et al. Aspirin for primary prevention of cardiovascular disease: a meta-analysis with a particular focus on subgroups. *BMC Med*. 2019 Nov 4;17(1):198. doi:10.1186/s12916-019-1428-0.

Отримано/Received 01.03.2021

Рецензовано/Revised 26.03.2021

Прийнято до друку/Accepted 05.04.2021 ■

#### Information about authors

Grygorii Gendeleka, MD, PhD, Professor, Department of internal medicine 1, Head of the course of endocrinology, Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine; e-mail: gegefa53@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-5879-9279>

Antonina Gendeleka, physician, Municipal non-profit enterprise CPMSD 5, Odessa, Ukraine

**Conflicts of interests.** Authors declare the absence of any conflicts of interests and their own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of their manuscript.

G.F. Gendeleka<sup>1</sup>, A.N. Gendeleka<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine

<sup>2</sup> Municipal non-profit enterprise CPMSD 5, Odessa, Ukraine

### Diabetes mellitus, platelet function and acetylsalicylic acid

**Abstract.** Diabetes mellitus is an independent risk factor for cardiovascular disease (CVD). Accelerated development of atherosclerosis in patients with diabetes is a consequence of endothelial dysfunction, low-grade inflammation, oxidative stress, dyslipidemia, and platelet dysfunction. The results of studies have shown that among diabetic patients there is a high percentage of no effect when using both acetylsalicylic acid (ASA) and clopidogrel. It is necessary to distinguish between patients with a weak response and people with no effect — resistant to aspirin. The frequency of the so-called aspirin resistance, according to modern research, is different and depends on the methods used to study platelet function. In diabetic patients, it ranges from 5 to 45 % when taking ASA and from 4 to 30 % when taking clopidogrel. Recent studies show an even higher proportion of such individuals among people with diabetes. The appropriateness of lifelong ASA for secondary prevention in people diagnosed with CVD is indisputable (level of evidence A). At the same time, approaches

to primary prevention vary in different countries. It is emphasized that the primary prevention with ASA in modern conditions maintains a favorable balance of benefits/risks. The new guidelines state that the calculated 10-year risk of cardiovascular events should not be considered when deciding whether to prescribe ASA to patients without CVD. Instead, all risk factors present in each patient should be considered, including burdensome family history, inability to achieve lipid and glycemic levels, and coronary calcification. The conclusion that ASA has evidence-based efficacy in secondary prophylaxis in patients with CVD has been confirmed. Regarding the primary prevention of cardiovascular events, including healthy individuals, the appropriateness, duration of administration, and choice of ASA should be determined taking into account the 10-year development of serious events, the presence of comorbidities, and the risk of bleeding.

**Keywords:** diabetes mellitus; endothelial dysfunction; platelet aggregation; acetylsalicylic acid; review