

## **ВЛИЯНИЕ СВЕЧЕВОГО ДИАБЕТА НА РЕЗИСТЕНТНОСТЬ К АСПИРИНУ У ПАЦИЕНТОВ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ СЕРДЦА**

**Малика Хамдамжановна Максудова**

Ташкентская медицинская академия № 2

доцент кафедры факультетской и госпитальной терапии, к.м.н.

**Алишержон Фарход оглы Марксов**

Ташкентская медицинская академия №2

Факультет и кафедра госпитальной терапии

магистрант 1 курса по специальности «Кардиология»

**Иномжон Фарход оглы Марксов**

Ташкентская медицинская академия

студентка медицинского факультета 2 курса

### **АННОТАЦИЯ**

В данной статье рассматриваются виды ишемической болезни сердца и влияние сахарного диабета на резистентность к аспирину при сахарном диабете у больных этим заболеванием.

**Ключевые слова.** Болезни сердца, сахарный диабет, инфаркт миокарда, методы лечения, меры.

### **ВВЕДЕНИЕ**

Первичная профилактика ишемической болезни сердца (ИБС) подразумевает комплекс вмешательств, в том числе и медикаментозных, направленных на предупреждение развития коронарных событий у лиц с установленными сердечно-сосудистыми факторами риска. Широкое внедрение практики первичной профилактики ИБС в развитых странах позволило снизить смертность от коронарных причин приблизительно на 25% в течение последних 30 лет. Коррекция основных сердечно-сосудистых факторов риска (артериальная гипертония - АГ, гиперлипидемия, курение, сахарный диабет, ожирение, малоподвижный образ жизни) остается важным направлением первичной и вторичной профилактики ИБС. Кроме того, в связи с установленной ролью активации системы гемостаза в развитии и

прогрессировании атеросклероза и его осложнений представляется патогенетически оправданным назначение антитромботических препаратов как для лечения, так и для профилактики сердечно-сосудистых заболеваний. Аспирин остается наиболее доступным и широко распространенным антитромботическим препаратом, применяемым в целях вторичной и первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний. Результаты многочисленных контролируемых исследований и метаанализов убедительно продемонстрировали юпшическую эффективность аспирина в отношении снижения частоты инфаркта миокарда (ИМ), инсульта и сосудистой смерти при вторичной профилактике у различных групп высокого риска. В то же время целесообразность его применения при первичной профилактике остается спорной.

### **АНАЛИЗ ЛИТЕРАТУРЫ И МЕТОДОЛОГИЯ**

Предположения, что регулярный прием аспирина может снизить риск развития ИМ и смерти от коронарных причин появились еще в 70-х годах. Более подробные данные по применению аспирина с целью первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний были получены по завершении пяти крупных контролируемых исследований: Physicians Health Study, British Doctors Study, Thrombosis Prevention Trial (TPT)<sup>1</sup> Hypertension Optimal Treatment Study (HOT) и Primary Prevention Project (PPP)

British Doctors Study включало более 5000 врачей-мужчин в возрасте 50-78 лет, период наблюдения составил 6 лет, а доза принимаемого аспирина - 500 мг/сут. Две трети пациентов получали аспирин, одна треть - нет. В данном исследовании аспирин не оказал достоверного влияния на общую и сердечно-сосудистую смертность, а также на количество ИМ. Транзиторных ишемических атак у получавших аспирин было достоверно меньше, однако, как и в Physicians Health Study, наблюдали тенденцию к увеличению числа нефатальных инсультов.

Особенностью данных исследований было назначение достаточно высоких доз аспирина, что и явилось вероятной причиной увеличения общего числа инсультов, в том числе и геморрагических. Кроме того, не существовало специальных критериев отбора пациентов по наличию тех или иных факторов риска. В отличие от других исследований значительное число пациентов составляли лица старших возрастных групп.

В исследованиях ТРТ и НОТ аспирин назначали в значительно меньших дозах - 75 мг/сут. В ТРТ включены пациенты с сочетанием нескольких факторов риска ИБС, средний период наблюдения составил 6,3 года. Анализировали факторы курения, семейного анамнеза ИБС, а также значения индекса Кетле, уровня АД, содер-жания холестерина, фибриногена, активности VII фактора свертывания, на основании которых рассчитывали риск развития ИБС. Следует отметить, что в ТРТ риск развития сердечно-сосудистых событий был выше, чем в других исследованиях по первичной профилактике, и составлял 1.71% в год (в сравнении с Physicians Health Study и British Doctors Study, в которых значения ежегодного риска составляли 0,67 и 1,34% соответственно). Включены 5499 мужчин в возрасте от 45 до 69 лет, которым назначали: монотерапию варфарином (МНО -1,5) или аспирином 75 мг/сут, комбинацию варфарина с аспирином и плацебо. Общее количество фатальных и нефатальных ИМ + случаев коронарной смерти на монотерапии варфарином и аспирином снизилось приблизительно одинаково - на 20%, при комбинации варфарина с аспирином - на 34<sup>1</sup>/<sub>4</sub>, что было статистически значимо. Действие варфарина в основном было связано с уменьшением частоты фатальных случаев ИБС (39%). а аспирина - нефатальных (32%). Аспирин и варфарин не оказывали влияния на количество инсультов, в то же время при комбинации варфарина с аспирином наблюдали увеличение частоты фатальных и геморрагических инсультов. а также кровотечений в сравнении с монотерапией аспирином или варфарином. У перенесших геморрагический инсульт средний уровень систолического артериального давления (АД) был выше как в сравнении с теми, кто перенес другие виды инсультов, так и с пациентами, у которых не было данного осложнения, и составлял 158, 146 и 135 мм рт. ст. соответственно. Абсолютное снижение риска развития коронарных событий составило при терапии аспирином 2,3, варфарином - 2,6 на 1000 пациентов в год. Эффект аспирина был значительно выше у лиц исходным систолическим АД < 130 мм рт. ст. (снижение риска на 45%..) к практически не отмечался при АД > 145 мм рт. ст. (-V..). На основании данных ТРТ был сделан вывод о том, что назначение аспирина при первичной профилактике предпочтительнее непрямых антикоагулянтов в связи с отсутствием значимых преимуществ последних в снижении числа коронарных событий перед аспирином, а также и более высоком риске кровотечений. Кроме того, при приеме непрямых антикоагулянтов требуется постоянный контроль значений МНО. Такая

терапия, однако, возможна у пациентов с высоким риском сосудистых событий. при  $-VK > m$  рск  $< m$  с1 щусмый уровень МНО составляет  $-LiS$  "...

Исследование HOT было посвящено изучению эффективности и безопасности применения аспирина у больных АГ в условиях подобранной гипотензивной терапии. В исследование включены более 19 000 больных с АГ со значениями диастолического АД от 100 до 115 мм рт. ст. в возрасте от 50 до 80 лет, которым проводили терапию фелодипином и при необходимости другими гипотензивными препаратами. Больные были случайным образом распределены на три группы с целевыми показателями диастолического АД  $< 90$ ,  $< 85$  и  $< 80$  мм рт. ст. Кроме того, все пациенты были рандомизированы двойным слепым методом для приема аспирина 75 мг/сут или плацебо. Средняя продолжительность наблюдения составила 3,8 года. Назначение аспирина уменьшало риск развития ИМ на 36%, а общее число сердечно-сосудистых осложнений (ИМ, инсульт, сердечно-сосудистая смерть) на 15%. Самая низкая частота сердечно-сосудистых событий отмечена при достижении среднего диастолического АД 82,6 мм рт. ст., а самый низкий риск сердечно-сосудистой смертности при уровне диастолического АД - 86,5 мм рт. ст. Дальнейшее снижение диастолического АД ниже этого уровня также было безопасным. У больных сахарным диабетом частота сердечно-сосудистых событий на фоне терапии аспирином снизилась на 51% при достижении диастолического АД 80 мм рт. ст. Следует отметить, что пациенты в исследовании HOT относились к группе среднего риска развития сердечно-сосудистых осложнений, кроме того, все они получали активную гипотензивную терапию. Поэтому снижение абсолютного риска развития ИМ на фоне терапии аспирином было несколько меньшим и составило 1,5 на 1000 пациентов в год. Как и в ТРТ, в исследовании HOT не отмечено увеличения общего числа инсультов, в том числе и геморрагических при терапии аспирином. В исследовании HOT впервые продемонстрированы преимущества применения малых доз аспирина при АГ, но при условии хорошо подобранной гипотензивной терапии, что выразилось в снижении риска развития ИМ без повышения риска геморрагического инсульта.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Несколько отличаются результаты опубликованного в 2001 г. исследования PPP, в котором аспирин назначали в дозе 100 мг/сут лицам с

наличием одного фактора риска ИБС и более. PPP было досрочно завершено в связи с получением результатов других исследований, доказавших эффективность аспирина при первичной профилактике. Всего в исследование включены 4500 пациентов, средний период наблюдения составил 3,6 года. Риск развития ИМ и инсульта на фоне терапии аспирином снизился приблизительно одинаково - на 31 и 33% (недостоверно). Отмечено достоверное уменьшение сердечно-СОСУ- диетой смертности на 44%, а всех сердечно-сосудистых событий (сердечно-сосудистая смерть, нефатальные ИМ и инсульты, преходящее нарушение мозгового кровообращения, стабильная стенокардия, периферический атеросклероз) - на 23%.

В 2002 г. были опубликованы результаты метаанализа всех пяти контролируемых исследований по первичной профилактике сердечно-сосудистых событий, в который были включены около 60 000 пациентов [11]. Показано, что назначение аспирина достоверно снижает риск развития первого ИМ на 32%, а общее число сосудистых событий - на 15%. Не было обнаружено статистически значимого влияния аспирина на общую смертность и общее число инсультов, однако их количество было незначительным в каждом из объединенных в метаанализ исследований. Частота геморрагических инсультов и желудочно-кишечных кровотечений у пациентов, получавших аспирин, была выше в 1,4 и 1,7 раза соответственно. Результаты метаанализа исследований, посвященных первичной профилактике, позволили установить, что назначение аспирина дает возможность избежать от 6 до 20 инфарктов миокарда у 1000 пациентов с 5% риском развития сосудистых событий в течение 5 лет. но в то же время может вызвать от 0 до 2 геморрагических инсультов и от 2 до 4 желудочно-кишечных кровотечений. В то же время у лиц с 1% риском сосудистых осложнений в течение 5 лет назначение аспирина позволяет избежать всего от 1 до 4 случаев инфаркта миокарда, при аналогичном риске возникновения геморрагических инсультов и желудочно-кишечных кровотечений.

Если данные о положительном влиянии аспирина на клинические исходы сердечно-сосудистых заболеваний при их вторичной профилактике были подтверждены в одинаковой степени для мужчин и женщин, то этого нельзя сказать о результатах исследований по первичной профилактике. До настоящего времени не было получено убедительных доказательств пользы от применения аспирина при первичной профилактике у женщин. В большинстве

исследований по первичной профилактике принимали участие мужчины и только в два из них (НОТ и PPP) включены женщины. В исследовании НОТ положительный эффект аспирина по снижению числа сердечно-сосудистых событий был отмечен только у мужчин, в то время как преимущества назначения аспирина у женщин не выявлены. В PPP эффективность применения аспирина была равноценной у мужчин и женщин, однако данное исследование было досрочно завершено. В начале ВО-х годов было организовано крупное проспективное исследование Nurses Health Study, в котором аспирин назначали женщинам-медсестрам без предшествующего анамнеза ИБС, инсульта или онкологического заболевания. В исследовании, продолжавшемся в течение 6 лет, участвовали 87 678 женщин в возрасте от 34 до 65 лет, которые принимали аспирин в различных дозах. Риск развития нефатального ИМ и коронарной смерти у женщин, регулярно принимавших от 1 до 6 таблеток аспирина в неделю, достоверно снизился на 25%. Кроме того, наблюдали тенденцию к уменьшению смерти от сосудистых причин и числа основных сосудистых осложнений (-11 и 15% соответственно). Не было отмечено эффекта аспирина на частоту развития инсульта. Интересно отметить, что положительное влияние аспирина не было выраженным у женщин моложе 50 лет - соотношение количества ИМ среди получавших и не получавших аспирин составило 22 и 23 на 100 тыс. пациентов в год. В то же время в более "старших" возрастных группах эффективность аспирина была существенно выше. Среди женщин от 50 до 54 лет частота ИМ у принимавших и не принимавших аспирин составила 62 и 121, а в группе от 55 лет и выше - 12 и 165 на 100 ТЛС. пациентов в год соответственно. Положительный эффект аспирина не наблюдали у женщин, принимавших более 6 таблеток аспирина в неделю. К недостаткам данного исследования относится то, что на его результаты могли оказать влияние различные факторы, которые не были учтены при проспективном наблюдении.

Совсем недавно завершилось крупное рандомизированное исследование Women's Health Study, результаты которого позволили несколько по-новому оценить возможности первичной профилактики сосудистых событий у женщин. В исследовании участвовали почти 40 000 здоровых женщин в возрасте 45 лет и старше, которым назначали аспирин в дозе 100 мг через день или плацебо на протяжении 10 лет наблюдения. У принимавших аспирин отмечено недостоверное снижение риска комбинированной первичной конечной точки

(нефатальные ИМ и инсульт, смерть от сердечно-сосудистых причин) - 9%,  $p=0,13$ . В то же время важно указать, что назначение аспирина привело к снижению риска развития первого инсульта на 17%,  $p=0,04$  (в основном за счет ишемического - 24%,  $p=0,009$ ), а транзиторных ишемических атак на 22%,  $p=0,01$ . При этом не выявлено значимого увеличения числа геморрагических инсультов. Частота желудочно-кишечных кровотечений в группе аспирина была выше, чем в плацебо - 4,6 и 3,8% соответственно. Аспирин не влиял на риск фатального и нефатального ИМ, а также на смерть от сердечно-сосудистых причин в целом по группе получавших аспирин. Однако, как и в Nurses Health Study, эффективность аспирина была существенно выше в “старшей” возрастной группе. Применение аспирина у женщин старше 65 лет привело к статистически значимому снижению риска основных сердечно-сосудистых событий на 26%, ишемического инсульта на 30%, ИМ на 34%. Интересно отметить, что подгруппа лиц старше 65 лет составляла около 10% от принявших участие в исследовании женщин ( $n=4097$ ), но на ее долю приходилось не менее трети всех сосудистых событий. Учитывая то, что большинство женщин в Women’s Health Study были достаточно молодого возраста с низким риском развития ИМ, можно предполагать, что именно с этим связано отсутствие значимого снижения данного показателя в отличие от исследования Nurses Health Study.

## РЕЗУЛЬТАТЫ АНАЛИЗА

Назначение аспирина у женщин старше 65 лет позволило избежать развития 44 ИМ, инсультов и случаев смерти от сердечно-сосудистых причин ( $p=0,008$ ), но в то же время вызвало 16 желудочно-кишечных кровотечений, потребовавших гемотрансфузии ( $p=0,05$ ). Эти данные еще раз подчеркивают необходимость тщательного анализа пользы и риска при применении аспирина с целью первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний.

При метаанализе данных пяти ранее проведенных контролируемых исследований по первичной профилактике сердечно-сосудистых событий [6-10] и результатов Women’s Health Study отмечено, что аспирин достоверно снижает риск развития ИМ на 24% и не влияет на общее число инсультов. Отдельный анализ результатов первичной профилактики у женщин (данные исследований HOT, PPP1 Women’s Health Study) показал, что прием аспирина приводит к достоверному 19% снижению риска инсульта, при отсутствии

влияния на частоту ИМ. Вместе с тем у мужчин назначение аспирина сопровождается снижением риска ИМ на 32%, при незначительном увеличении риска инсульта. Различия в снижении риска ИМ и инсульта на фоне приема аспирина между мужчинами и женщинами, поданным метаанализа, были достоверными и составляли 0,01 и 0,05 соответственно. Эти результаты согласуются с данными эпидемиологических исследований, в которых установлено, что соотношение перенесенных инсультов к ИМ у женщин выше, чем у мужчин. В среднем развитие первого ИМ у женщин происходит на 10 лет позже, чем у муж- чип. Инсульт является одной из основных причин смерти и приобретенной нетрудоспособности в большинстве развитых стран, что также связано с увеличением в них средней продолжительности жизни. Высокий уровень заболеваемости и смертности от инсульта является актуальной проблемой первичной профилактики данного состояния, особенно у женщин. Значимость исследования Women's Health Study заключается именно в том, что впервые при первичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний бы;] продемонстрирован положительный клинический эффект аспирина в снижении риска развития инсульта у женщин.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании имеющихся результатов исследований по первичной профилактике Европейское общество кардиологов рекомендовало прием аспирина пациентам, у которых ежегодный риск развития коронарных событий составляет 1,5% и более [14]. Назначение аспирина лицам с риском развития ИБС < 1% нецелесообразно. Коррекция основных сердечно-сосудистых факторов риска (отказ от курения, нормализация содержания липидов крови, стабилизация цифр ЛД) является достаточной у данных пациентов, и польза от дополнительного приема аспирина невелика. Эффективной для первичной профилактики считается доза аспирина 75 мг/сут. При назначении аспирина больным АГ необходима коррекция АД (с поддержанием уровня диастолического АД < 85 мм рт. ст.). Рутинное использование противоязвенных препаратов не рекомендуется у пациентов, принимающих аспирин в дозе 75-100 мг/сут, в связи с отсутствием результатов исследований, доказывающих эффективность такой превентивной терапии.



## REFERENCES

1. Акбарова, М. Т. (2021). БЎЛАЖАК ГЕОЛОГЛАРГА ЗАМИН ҲАҚИДА КИМЁВИЙ БИЛИМЛАР БЕРИШ ЗАРУРАТИ. ИННОВАЦИИ В ПЕДАГОГИКЕ И ПСИХОЛОГИИ, 4(6).
2. Акбарова, М. Т. (2021). ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ТЕХНОЛОГИИ КЕЙС-СТАДИ В ОБУЧЕНИИ ХИМИИ. Scientific Bulletin of Namangan State University, 2(2), 339-345.
3. Акбарова, М. Т. (2021). “КИМЁ” КУРСИНИНГ ДИДАКТИК МАТЕРИАЛЛАРИ НОКИМЁВИЙ ТАЪЛИМ ЙЎНАЛИШЛАРИ МИСОЛИДА. Academic research in educational sciences, 2(6), 736-740.
4. Akbarova, M. (2021). Физика йўналиши талабаларига кимё фанини ўтишда “Атом тузилиши” мавзусини семинар машғулотида глоссарий тренинг методи асосида ўтиш. Scienceweb academic papers collection.
5. Akbarova, M. (2021). КЕЙС–СТАДИ ТЕХНОЛОГИЯСИНИ КИМЁ САНОАТИ БИЛАН БОҒЛИҚ ЭКОЛОГИК МУАММОЛАРНИ ҲАЛ ҚИЛИШДАГИ ЎРНИ. Scienceweb academic papers collection.
6. Akbarova, M. (2020). «Кимё» курсининг ўзига хос жиҳатлари. Scienceweb academic papers collection.
7. Akbarova, M. (2020). Кимё дарсларини ўтишда кейс–стади таълим технологиясидан фойдаланиш. Scienceweb academic papers collection.
8. Akbarova, M. (2018). КИМЁ КУРСИНИНГ ЎҚИТИШДА ПЕДАГОГИК ТЕХНОЛОГИЯЛАРДАН ФОЙДАЛАНИШ МЕТОДИКАСИ. Scienceweb academic papers collection.