

ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ АСПИРИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ ПРИ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

Проф. В. И. ВОЛКОВ, канд. мед. наук О. Е. ЗАПРОВАЛЬНАЯ

PROGNOSTIC SIGNIFICANCE OF ASPIRIN RESISTANCE IN CORONARY ARTERY DISEASE

V. I. VOLKOV, O. E. ZAPROVALNAYA

Институт терапии им. Л. Т. Малой АМН Украины, Харьков

Рассмотрены данные литературы о значении аспиринорезистентности при ИБС. Предложен разработанный авторами новый экспресс-метод определения чувствительности к аспирину. Показана роль аспиринорезистентности в развитии сердечно-сосудистых событий у больных.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, атеротромбоз, антитромбоцитарные препараты, аспиринорезистентность.

The literature data about the role of aspirin resistance in coronary artery disease are discussed. The original new express method of determining sensitivity to aspirin is suggested. The role of aspirin resistance in development of cardiovascular events in the patients is shown.

Key words: coronary artery diseases, atherothrombosis, antithrombocyte drugs, aspirin resistance.

Одной из важнейших проблем в терапии атеросклероза является предотвращение развития острых сосудистых ситуаций. Многочисленные убедительные доказательства взаимосвязи атеросклероза и тромбоза послужили основой появления и развития концепции атеротромбоза. В течение последних 20 лет активно изучались механизмы данного процесса, регуляции гемостаза, и было доказано, что наряду с другими факторами (дисфункцией эндотелия, тканевым фактором) принципиальная роль принадлежит тромбоцитам. Известно, что тромбоциты первыми реагируют на разрыв атеросклеротической бляшки и составляют основу для формирования артериального тромба. Поэтому тромбоциты можно рассматривать в качестве ключевой мишени для направленного терапевтического воздействия, так как без них невозможно продолжение фазы свертывания. С другой стороны, именно артериальный тромбоз определяет «конечные точки» развития атеросклероза — фатальный или нефатальный инфаркт миокарда, острый коронарный синдром, ишемический инсульт, ишемическую гангрену конечности. Поэтому именно стабилизация процессов гемостаза занимает одно из ведущих мест в лечении и профилактике заболеваний сердечно-сосудистой системы [1–3].

Количество исследований, посвященных оценке эффективности антитромбоцитарных препаратов, довольно велико, а число больных, включенных в них за последние десятилетия, исчисляется десятками тысяч. С середины 80-х годов прошлого столетия, когда были четко сформулированы требования к исследованиям по оценке медикамен-

тозных вмешательств (принципы доказательной медицины), существует Объединение экспертов по антитромбоцитарным вмешательствам (Anti-thrombotic Trialists' (ATT) Collaboration). Основной задачей этой независимой, в том числе от влияния фармацевтических компаний, организации является анализ объединенных данных, полученных в исследованиях антитромбоцитарных средств [4].

На сегодняшний день единственным дезагрегантом, чья клиническая эффективность доказана многочисленными клиническими исследованиями, является ацетилсалициловая кислота (аспирин). По данным мета-анализа 287 исследований, включивших 212 000 пациентов высокого риска сердечно-сосудистых осложнений, проведенного группой экспертов ATT Collaboration [4], длительный прием аспирина (75–325 мг в сутки) снижает суммарную частоту инфаркта миокарда, инсульта и сердечно-сосудистой смерти на 23%. В соответствии с рекомендациями Американской ассоциации сердца, назначение аспирина, при отсутствии противопоказаний, целесообразно всем больным ИБС. Общепризнана также необходимость терапии аспирином у больных с периферическим сосудистым поражением, церебральным атеросклерозом и сахарным диабетом [4].

Несмотря на многочисленные данные в пользу применения аспирина и результаты, которые свидетельствуют о возможностях еще более широкого его назначения, он остается условно оптимальным антитромбоцитарным препаратом [5, 6]. Клиническим подтверждением этого является факт возникновения тромботических осложнений

у пациентов, принимающих аспирин. Более того, возникновение таких ситуаций на фоне терапии аспирином является прогностически неблагоприятным фактором и сопровождается более высоким риском осложнений [7]. Поэтому пристальное внимание привлекает проблема так называемой «аспиринорезистентности», которая стала одной из самых обсуждаемых тем антитромбоцитарной терапии.

Сам термин «аспиринорезистентность» может включать в себя несколько понятий (клиническая, биологическая, фармакологическая). Чаще всего под аспиринорезистентностью подразумевают феномен кардиоваскулярных расстройств у пациентов, которые профилактически принимают аспирин [8, 9].

Методология определения аспиринорезистентности до сих пор спорна. Не достигнуто единое мнение даже в терминологии данного феномена, продолжают дискуссии о том, какая формулировка предпочтительнее: «Вариабельность ответа на аспирин» или «Вариабельность чувствительности тромбоцитов».

Появляется все больше доказательств, что биохимическая резистентность к аспирину, установленная с помощью различных методов исследования тромбоцитов, — реальный факт, имеющий клиническую значимость и не поддающийся коррекции увеличением дозы аспирина. Распространенность аспиринорезистентности во многом зависит от применяемых диагностических тестов и исследований категорий больных и колеблется в пределах 5–40% [10]. Анализ, проведенный в клиниках Кливленда, выявил корреляцию между аспиринорезистентностью и клиническими исходами, а также позволил установить, что у больных с резистентностью к аспирину, выявленной с помощью экспресс-анализатора функционального состояния тромбоцитов, более чем в три раза возрастает вероятность развития ишемических осложнений в будущем (смерть, инсульт или инфаркт миокарда) [11]. Кроме того, установлено, что пациенты с атеросклерозом, у которых при приеме аспирина в моче повышалось содержание 11-дегидротромбоксана В2, более склонны к развитию ишемических осложнений в последующем [12].

Определяющее значение в изучении возможных причин аспиринорезистентности может иметь окончательное установление роли генетических факторов в данном процессе, что, возможно, потребует проведения крупномасштабного клинического исследования. Участие механизмов, связанных с полиморфизмом тромбоцитов, считают возможной причиной аспиринорезистентности уже сегодня. Например, полиморфизм аллели PLA2 гликопротеина IIIa (субъединицы β) в большинстве (однако не во всех) исследований сопровождался повышенным риском тромбоцитарных осложнений, таких как раннее развитие инфаркта миокарда и тромбоз стента, а также был связан с ответом организма на лечение аспири-

ном [13–17]. Такая взаимосвязь была наиболее характерна для больных с повышенным уровнем фибриногена, при этом особый акцент делался на связи полиморфизма гена и микроокружения. Аллель PLA2 ассоциируется с большим сродством гликопротеиновых рецепторов IIb/IIIa к фибриногену, что может приводить к более выраженному тромбообразованию в ответ на повреждение стенки сосуда [17]. Окончательное клиническое значение полиморфизма PLA2 будет установлено в дальнейших исследованиях. Определенное значение в повышении тромбоцитарной готовности и, возможно, аспиринорезистентности может иметь полиморфизм тромбоцитарных рецепторов к коллагену и фактору Виллебранда [18]. Кроме того, в ряде исследований была установлена связь повышения экспрессии транспортной РНК тромбоцитарной циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) и резистентности к аспирину, однако этот факт остается спорным [19].

В 2002 г. был опубликован фрагмент исследования *HOPE* [20], целью которого было изучение взаимосвязи между частотой инфаркта миокарда, инсульта, сердечно-сосудистой смерти и наличием резистентности к аспирину у 976 больных с высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений. Степень функциональной активности тромбоцитов определяли по уровню экскреции с мочой 11-дегидротромбоксана В2 — стабильного метаболита тромбоксана А2, образующегося в тромбоцитах в процессе их агрегации. Исследование показало, что вероятность развития конечных точек возрастала почти в два раза по мере увеличения концентрации 11-дегидротромбоксана В2 в моче. Таким образом, недостаточное подавление генерации тромбоксана А2 на фоне приема аспирина было прогностически неблагоприятным.

Таким образом, доказано, что имеется большая категория больных с клиническими проявлениями резистентности к аспирину, у которых, несмотря на прием этого препарата, возникают ишемические осложнения.

В настоящее время не существует стандартизованной методики, позволяющей прогнозировать эффективность аспирина. Предложено несколько тестов, позволяющих оценить антиагрегационный эффект аспирина *in vivo* по его влиянию на агрегацию, индуцированную аденозиндифосфатом (АДФ), либо с помощью анализатора функции тромбоцитов PFA-100 [8].

В существующих методиках также используются нагрузочные дозы аспирина на протяжении нескольких дней с последующим анализом агрегатограммы. Однако это неудобно при неотложных состояниях. Кроме того, через несколько дней терапии, когда назначаются дополнительные препараты (например, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента — АПФ), возможен антагонизм взаимодействия либо не исключается суммарное взаимодействие с ингибиторами фосфодиэстеразы (пентоксифиллин), статинами. Ввиду этого пред-

ставляется перспективным изучение непосредственного воздействия аспирина на клетки-мишени с использованием тромбоцитов в качестве клеточной тест-системы в условиях *in vitro*.

Остается дискуссионным и выбор индуктора агрегации. При определении антиагрегационного действия аспирина и, соответственно, чувствительности к нему в качестве индуктора агрегации применяется АДФ. Вместе с тем следует отметить, что специфическими блокаторами рецепторов к АДФ являются тиенопиридины, тогда как аспирин первично воздействует на арахидонатзависимый путь. Следовательно, использование АДФ в качестве индуктора будет заведомо более специфичным для контроля эффектов тиенопиридинов и соответственно недостаточно объективно будет отображать дезагрегационные возможности аспирина.

Резюмируя изложенное, можно заключить, что обилие предлагаемых подходов и методик свидетельствует, с одной стороны, о большом интересе к рассматриваемой проблеме, а с другой — об отсутствии общепринятого стандарта. Поэтому дальнейшая разработка методов определения чувствительности к аспирину и рациональному назначению и коррекции терапии остается актуальной задачей.

В связи с этим, нами было проведено исследование, целью которого явилась сравнительная оценка моделей экспресс-метода определения чувствительности к аспирину (аспиринорезистентности) у больных ишемической болезнью сердца и выработка практических рекомендаций по трактовке полученных данных для оптимизации терапии.

Были обследованы 168 больных ИБС в возрасте от 38 до 74: 48 — с прогрессирующей стенокардией напряжения (ПСН) и 120 — со стабильной стенокардией напряжения (ССН) II-III функциональных классов (ФК). Исследование проводилось на момент включения пациента, через 3 мес и через 1 год (± 1 мес) на фоне проводимой стандартной терапии (бисопролол, симвастатин, аспирин). Для решения этой задачи нами был разработан новый метод диагностики чувствительности к аспирину [20].

Кровь для определения агрегации тромбоцитов у всех пациентов брали в первые часы поступления в стационар до начала медикаментозной терапии, включая антитромбоцитарные препараты. Агрегацию тромбоцитов регистрировали по методу G. Vorn с помощью агрегометра. Исследование проводили *in vitro*, в параллельных пробах. В качестве индуктора агрегации использовали адреналин в конечной концентрации в кювете 2,5 мкг/мл, что позволяет оценить именно тот путь агрегации, на который воздействует аспирин. Одну из обогащенной тромбоцитами плазмы (ОТП) проб инкубировали в термостате с электромагнитной мешалкой при 37 °С с раствором аспирина (аспизол) в конечной концентрации в кювете 25 мМ в течение 10 мин, что соответствует расчетной

ее концентрации в плазме крови после приема 325 мг аспирина.

При анализе полученных результатов было установлено исходное повышение суммарного индекса агрегации тромбоцитов (СИАТ) как при АДФ, так и при адреналин-индуцированной агрегации тромбоцитов по сравнению с контрольной группой (здоровые лица соответствующего возраста). Так, у больных ПСН СИАТ, индуцированный АДФ ($78,2 \pm 3,1$ %), превышал таковой у лиц контрольной группы ($48,7 \pm 2,2$ %, $p < 0,001$), в среднем на 37,7 %; у больных ССН этот показатель составил $61,2 \pm 2,6$ %, что на 20,4 % выше, чем в контрольной группе ($p < 0,05$). В отношении адреналин-индуцированной агрегации были выявлены аналогичные тенденции: достоверное повышение СИАТ как у больных с ПСН — в среднем на 33 % ($p < 0,01$), так и у лиц со ССН (на 15,4 %, $p < 0,05$).

Эти результаты согласуются с известными данными об участии повышения функциональной активности тромбоцитов в тромботическом потенциале при ИБС. Кроме того, примерно равная степень повышения СИАТ, индуцированного АДФ и адреналином у больных ССН и ПСН, говорит об относительно адекватно подобранной (сопоставимой) дозе выбранных индукторов для анализа процесса агрегации. Это обстоятельство, в свою очередь свидетельствует о возможности сравнительной оценки влияния антиагрегантов на СИАТ, вызванного указанными индукторами. Использование тромбоцитов в качестве клеточной тест-системы позволит, таким образом, не только определить индивидуальную чувствительность к изучаемому дезагреганту (аспирину), но и оценить специфичность каждого из индукторов агрегации для выработки рекомендаций по внедрению в практику.

Полученные нами данные показали, что преинкубация с аспирином до введения индуктора не вызывала достоверного снижения СИАТ в отношении АДФ-индуцированной агрегации при преинкубации с аспирином ни у больных ПСН, ни у больных ССН. В то же время предварительное добавление аспирина вызывало достоверное снижение СИАТ, индуцированное адреналином, как у больных ПСН — в среднем на 26,3 % ($p < 0,01$), так и у больных ССН — на 28,9 % ($p < 0,01$). Эти данные свидетельствуют о том, что при равной степени изменений СИАТ, индуцированной как АДФ, так и адреналином, для определения изменений функциональной активности тромбоцитов у больных ИБС адреналин более специфичен для оценки индивидуальной чувствительности к антиагрегационной активности аспирина. В контрольной группе достоверное снижение СИАТ после инкубации с аспирином отмечалось только при адреналин-индуцированной агрегации (на 46,5 %, $p < 0,001$), в то время как процент снижения АДФ-индуцированной агрегации в этой же группе после инкубации с аспирином носил лишь характер тенденции и составил всего 11,3%. Таким образом, использование адреналина в качестве индуктора

позволяет оценить индивидуальную чувствительность к дезагрегационному действию аспирина как у пациентов с ИБС, так и у здоровых лиц.

Результаты определения исходной чувствительности к аспирину показали, что у 122 обследованных (72,6%) отмечался высокий ответ на добавление аспизола и у 46 антиагрегационный эффект аспирина был расценен как недостаточный, причем в данной группе преобладали пациенты с ПСН (31 человек). После трехмесячного курса

данных многоцентровых исследований, по которым можно было бы оценить эффективность изменения антитромбоцитарной терапии на основании лабораторного выявления резистентности к аспирину. Поэтому, согласно рекомендациям Объединения экспертов по антитромбоцитарным вмешательствам, вне научных исследований не следует ни применять тесты на «резистентность» к аспирину у больных, ни отменять терапию на основании таких тестов [22]. В то же время для

Клинические события, наблюдавшиеся у больных на протяжении года

Группы обследованных	Смертность	Сердечно-сосудистые события	Госпитализации	Всего
Чувствительные к аспирину	0	3	7	10
Резистентные к аспирину	2	7	16	25
Всего	2	10	23	35

терапии чувствительность к аспирину была оценена повторно. Количество аспиринорезистентных пациентов в группе с исходной ПСН уменьшилось на 35%, тогда как количество устойчивых к аспирину пациентов с ССН достоверно не изменилось. Обследование, проведенное через 1 год, показало, что количество аспиринорезистентных пациентов уменьшилось на 38 пациентов (22,6%). Таким образом, можно утверждать, что недостаточный антиагрегационный ответ на аспирин может носить временный характер и сопровождать дестабилизацию течения ИБС.

При выявлении аспиринорезистентности, в частности, предлагается замена или дополнительное назначение антиагреганта, например, препарата тиенопиридиновой группы (клопидогрель) [21].

Больным ИБС (в основном большинству больных ПСН) со сниженной чувствительностью к аспирину дополнительно назначался клопидогрель в дозе 75 мг в сутки на срок 1–3 мес, с дальнейшим переходом на монотерапию аспирином.

Общепринятой терапии резистентности к аспирину не существует. На сегодняшний день нет

лучшего понимания клинического значения резистентности к аспирину, определяемой на основе агрегационной чувствительности, важна оценка связи результатов лабораторных тестов и клинических событий у пациентов.

Оценка результатов проведенного нами долгосрочного мониторинга эффективности антиагрегантной терапии показала, что чувствительность к аспирину является независимым фактором роста риска дестабилизации течения ИБС. Как следует из данных приводимой таблицы, у резистентных к аспирину пациентов чаще наблюдались смертность, сердечно-сосудистые события и случаи госпитализации.

Таким образом, можно утверждать, что наличие резистентности к аспирину существенно повышает риск развития сердечно-сосудистых событий. Поэтому несмотря на то, что целесообразность применения аспирина в лечении сосудистой патологии ни у кого не вызывает сомнений, вопрос о контроле качества и повышении эффективности антиагрегантной терапии остается открытым и требует дальнейшего изучения.

Литература

1. Волков В. И. Атеросклероз и атеротромбоз: патогенез, клинические проявления, лечение: Клин. лекция // Лікув. та діагност.— 2002.— № 2.— С. 13–22.
2. Братусь В. В., Шумаков В. А., Талаева Т. В. Атеросклероз, ишемическая болезнь сердца, острый коронарный синдром.— К.: Четверта хвиля, 2004.— 575 с.
3. Панченко Е. П. Концепция атеротромбоза — основа патогенеза сердечно-сосудистых заболеваний. Основные направления антиромботической терапии // Человек и лекарство.— 2005.— № 7.— С. 433–438.
4. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients // BMJ.— 2002.— Vol. 324.— P. 71–86.
5. Expert Consensus Document on the Use of Antiplatelet Agents: The Task Force on the Use of Antiplatelet Agents in Patients with Atherosclerotic Cardiovascular Disease of the European Society of Cardiology / C. Patrono, F. Bachmann, R. De Caterina et al. // Eur. Heart. J.— 2004.— Vol. 25.— P. 166–181.
6. Нетяженко В. З., Мальчевська Т. Й. «Аспірин» як доказ ефективності антиромботичної стратегії в первинній і вторинній профілактиці серцево-су-

- динних захворювань // Серце і судини.— 2005.— № 3.— С. 19–26.
7. Aspirin resistance and the risk of myocardial infarction, stroke, or cardiovascular death in patients at high risk of cardiovascular outcomes / J. W. Eikelboom, J. Hirsh, J. I. Weitz et al. // *Circulat.*— 2002; Vol. 105.— P. 1650–1655.
 8. *Patrono C., Rocca B.* Феномен резистентності к антитромбоцитарним препаратам // *Практична ангіологія.*— 2008.— № 1.— С. 58–67.
 9. *Комаров А. Л., Панченко Е. П.* Значение антиромботической терапии для профилактики осложненной атеросклероза // *РМЖ.*— 2003.— Т. 11, № 19.— С. 1102–1107.
 10. A prospective, blinded determination of the natural history of aspirin resistance among stable patients with cardiovascular disease / P. A. Gum, K. Kottke-Marchant, P. A. Welsh et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.*— 2003.— Vol. 41.— P. 961–965.
 11. *Bhatt D. L.* Aspirin resistance: more than just a laboratory curiosity // *J. Am. Coll. Cardiol.*— 2004.— Vol. 43.— P. 1127–1129.
 12. *Hankey G. J., Eikelboom J. W.* Aspirin resistance // *BMJ.*— 2004.— Vol. 328.— P. 477–479.
 13. *Mason P. J., Jacobs A. K., Freedman J. E.* Aspirin Resistance and Atherothrombotic Disease // *J. Am. Coll. Cardiol.*— 2005.— Vol. 46.— P. 986–993.
 14. *Michelson A. D.* Platelet function testing in cardiovascular diseases // *Circulation.*— 2004.— Vol. 110.— P. 489–493.
 15. A critical appraisal of the phenomenon of aspirin resistance / T. S. Poulsen, S. R. Kristensen, D. Atar, H. Mickley // *Cardiology.*— 2005.— Vol. 104.— P. 83–91.
 16. *Patrono C.* Aspirin resistance: definition, mechanisms and clinical read-outs // *J. Thromb. Haemost.*— 2003.— Vol. 1.— P. 1710–1713.
 17. *Martin C. P., Talbert R. L.* Aspirin resistance: an evaluation of current evidence and measurement methods // *Pharmacotherapy.*— 2005.— Vol. 25.— P. 942–953.
 18. *Dalen J. E.* Aspirin Resistance: Is it Real? Is it Clinically Significant? // *The Am. J. of Med.*— 2007.— Vol. 120.— P. 1–4.
 19. *Cattaneo M.* Laboratory detection of 'aspirin resistance': what test should we use (if any)? // *Eur. Heart J.*— 2007.— Vol. 28.— P. 1673–1675.
 20. *Yusuf S.* From the HOPE to the ONTARGET and the TRANSCEND studies: challenges in improving prognosis // *Am. J. Cardiol.*— 2002.— Jan. 24; 89 (2 A) : 18 A-25 A; discussion 25 A-26 A.
 21. Деклараційний патент України на корисну модель «Процес диференційованого призначення антиагрегантів у терапії хворих на ішемічну хворобу серця» / В. І. Волков, В. В. Рябуха, О. Є. Запровальна та ін. // №11852 У Україна: МПК⁷ А61К 31/60. Заявка № u200506355; заявл. 29.06.2005; опубл. 16.01.2006, Бюлетень № 1.
 22. Aspirin Resistance: Position Paper of the Working Group on Aspirin Resistance, Platelet Physiology Subcommittee of the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis / A. D. Michelson, M. Cattaneo, J. W. Eikelboom et al. // *J. Thromb. Haemost.*— 2005.— Vol. 3.— P. 1–3.

Поступила 03.04.2008