

ЧАСТОТА ФОРМИРОВАНИЯ «ФЕНОМЕНА РЕЗИСТЕНТНОСТИ» К РАЗЛИЧНЫМ ГРУППАМ ДЕЗАГРЕГАНТОВ У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКИМ ИНСУЛЬТОМ

Г. И. Костюченко¹, Л. Я. Щетинина², С. А. Федянин²

¹ФБГУ «НИИ терапии» СО РАМН (г. Новосибирск)

²КГБУЗ «Краевая клиническая больница» (г. Барнаул)

В работе представлены результаты изучения частоты формирования «феномена резистентности» при приеме пациентами с острыми проявлениями цереброваскулярной патологии ишемического генеза (ОЦВПИГ) различных дезагрегантных препаратов. Показано, что у 6–47 % пациентов с ОЦВПИГ выявляется своеобразный «феномен резистентности», проявляющийся недостаточным снижением агрегационной активности тромбоцитов крови при приеме дезагрегантных препаратов. По нашим данным, наиболее часто формируется «феномен резистентности» при приеме пациентами препаратов группы клопидогреля (плавикс) — 47 % случаев, кардиомагнила — 23 %, ацетилсалициловой кислоты — 22 % и агренокса — 6 % случаев.

Ключевые слова: ишемический инсульт, агрегация тромбоцитов, «феномен резистентности».

Костюченко Геннадий Иванович — доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник ФБГУ «НИИ терапии» СО РАМН, рабочий телефон: 8 (385) 2-689-591, e-mail: gkostyuchenko@mail.ru

Щетинина Лариса Яковлевна — врач-невролог неврологического отделения острых нарушений мозгового кровообращения КГБУЗ «Краевая клиническая больница», г. Барнаул, e-mail: volf-larisa@mail.ru

Федянин Сергей Александрович — кандидат медицинских наук, доцент, заведующий неврологическим отделением острых нарушений мозгового кровообращения КГБУЗ «Краевая клиническая больница», г. Барнаул, контактный телефон: 8 (385) 2-689-591, e-mail: fedsa@bk.ru

Введение. Антитромбоцитарная терапия занимает одно из ведущих направлений во вторичной профилактике ишемического инсульта [1, 3]. Наиболее часто используются препараты ацетилсалициловой кислоты (АСК), клопидогреля, МВ-дипиридамола [2, 3, 7].

В последние годы появляется все больше данных, свидетельствующих о том, что у части пациентов регулярный прием антитромбоцитарных препаратов не приводит к достаточному снижению агрегационной активности кровяных пластинок [4, 6]. Причины формирования подобного «феномена резистентности» на сегодняшний день до конца не изучены, в то же время известно, что тромботические риски и риски смерти у таких больных значительно возрастают [5].

Цель исследования. В настоящей работе мы попытались провести сравнительную оценку частоты формирования «феномена резистентности» к основным антитромбоцитарным препаратам, применяемым с целью вторичной профилактики в группе пациентов с острыми проявлениями цереброваскулярной патологии ишемического генеза (ОЦВПИГ).

Материалы и методы. Всего было обследовано 114 человек, из них 78 пациентов с ОЦВПИГ и 36 практически здоровых людей (контроль). Средний возраст обследованных составлял $55,2 \pm 9,7$ года. Всем пациентам назначались препараты дезагрегантного ряда: АСК — 125мг/сут — 28 человек, агренокс (АГ) — 1 капсула (АСК 25 мг + дипиридамол 200 мг)/2 раза в сутки — 17 человек, 18 человек получали кардиомагнил (КМ) — 75мг/сут и 15 человек получали плавикс (ПЛ) — 75 мг/сут.

Агрегационную активность тромбоцитов оценивали на 1–2-е сутки после возникновения ОЦВПИГ, затем спустя 5 дней после начала приема соответствующих антитромбоцитарных препаратов. Для оценки агрегационной активности тромбоцитов крови был использован агрегометр «Chrono-log 490» (США), а также стандартные индукторы агрегации (адреналин (АДР), аденозин-дифосфат (АДФ), коллаген (КОЛ)). «Резистентными» считали тех пациентов, у которых не удавалось спустя 5 суток после начала приема препарата достичь целевых значений снижения агрегационной активности тромбоцитов (менее 50 % от исходных значений).

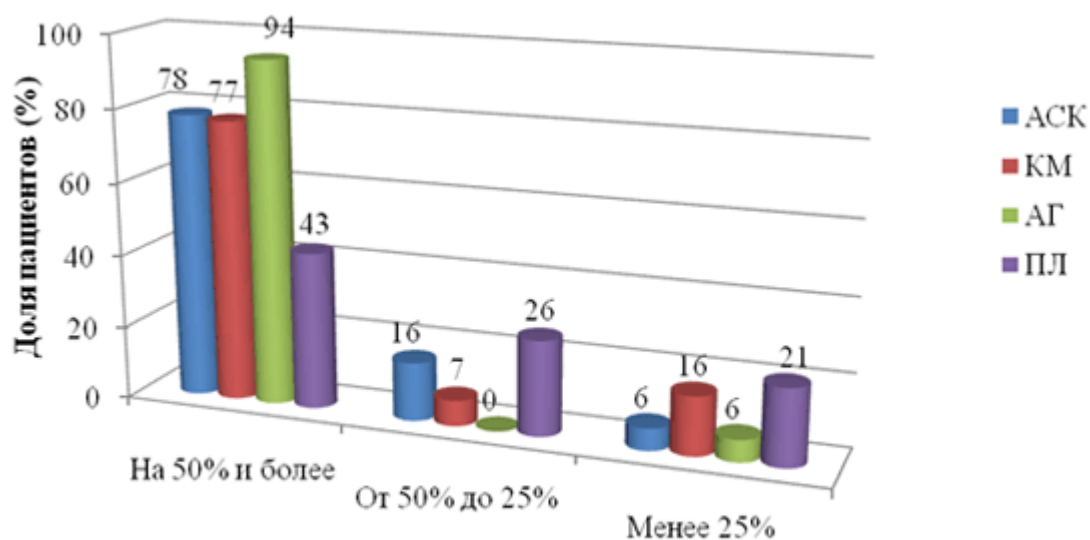
По данным ряда авторов, снижение агрегационной активности тромбоцитов под влиянием антитромбоцитарного препарата на 50 % и более считалось оптимальным для эффективной вторичной профилактики [5], мы такое снижение также считали целевым. Учитывая различные механизмы действия исследуемых препаратов на функциональную активность тромбоцитов крови для оценки «аспиринорезистентности», мы использовали АДР-индуцированную агрегацию тромбоцитов, а для оценки «клопидогрель-резистентности» соответственно — АДФ-индуцированную агрегационную активность тромбоцитов [7]. Для более подробного анализа «феномена резистентности» мы оценивали не только частоту встречаемости, но и степень выраженности этого феномена. Для этого «резистентные» пациенты были разделены на 3 подгруппы:

- в первую подгруппу были включены пациенты, у которых снижение агрегационной активности тромбоцитов на фоне приема исследуемого препарата было минимальным и составляло не более 25 % от исходного значения (значительно выраженная «резистентность»);
- во вторую подгруппу были включены пациенты, у которых агрегационная активность тромбоцитов снизилась в пределах 25–50 % от исходного значения (умеренно выраженная «резистентность»);
- в третью подгруппу были включены больные, у которых на фоне приема препарата агрегационная активность тромбоцитов снижалась более чем на 50 % от исходного значения. Такие пациенты были включены в группу лиц «чувствительных» к антитромбоцитарному препарату.

Результаты. Распределение пациентов с ОЦВПИГ в зависимости от частоты встречаемости и степени выраженности «феномена резистентности», формирующегося на фоне приема различных групп дезагрегантов, представлено на рисунке.

В результате было показано, что спустя 5 дней после ежедневного приема АСК у 22-х обследованных больных, что составляло 78 % случаев, наблюдалось снижение АДР-индуцированной агрегационной активности тромбоцитов на 50 % и более в сравнении с исходными показателями, что позволило нам отнести данную группу к «чувствительным» пациентам. У 4-х больных этой группы (16 % случаев) АДР-индуцированная агрегационная активность тромбоцитов снизилась в меньшей степени (от 25 до 50 % от исходных значений), что позволило отнести их в группу пациентов с умеренно выраженной «АСК-резистентностью». У двух пациентов был выявлен значительно выраженный феномен «АСК-резистентности» (снижение АДР-индуцированной агрегационной активности тромбоцитов отмечалось менее чем на 25 % от исходных значений).

На фоне приема КМ у 14-ти обследованных больных (77 % случаев) наблюдалось снижение АДР-индуцированной агрегационной активности тромбоцитов на 50 % и более (в сравнении с исходными показателями), что позволило их отнести к «чувствительным» пациентам. У одного больного АДР-индуцированная агрегационная активность тромбоцитов снизилась в меньшей степени (от 25 до 50 % от исходных значений).



Снижение агрегационной активности тромбоцитов у больных с ОЦВПИГ в процентах в сравнении с исходными показателями

Распределение пациентов с ОЦВПИГ в зависимости от степени снижения агрегации тромбоцитов на фоне приема антиагрегантных препаратов

У трех пациентов был выявлен значительно выраженный феномен «резистентности» (снижение АДР-индуцированной агрегационной активности тромбоцитов было менее чем на 25 % от исходных значений).

На фоне приема АГ у 16-ти больных с ОЦВПИГ (94 % случаев) наблюдалось снижение АДР-индуцированной агрегационной активности тромбоцитов на 50 % и более (в сравнении с исходными показателями). У одного пациента был выявлен феномен выраженной «резистентности» (снижение АДР-индуцированной агрегации тромбоцитов — меньше, чем на 25 % в сравнении с исходным показателем).

На фоне приема ПЛ в 43 % случаев наблюдалось снижение АДФ-индуцированной агрегационной активности тромбоцитов на 50 % и более (в сравнении с исходными показателями), что позволило отнести этих пациентов к группе «чувствительных» к данному препарату. В 26 % случаев была выявлена умеренно выраженная «резистентность» к ПЛ, а у 21 % пациентов регистрировалась соответственно выраженная «резистентность» к исследуемому препарату.

Выводы

1. При приеме препаратов дезагрегантного действия в стандартных дозировках у части пациентов с ОЦВПИГ выявляется своеобразный феномен лекарственной «резистентности», проявляющийся недостаточным снижением агрегационной активности тромбоцитов при использовании соответствующих индукторов агрегации.
2. По нашим данным, в группе больных с ОЦВПИГ «феномен резистентности» выявляется со следующей частотой: при назначении клопидогрела (ПЛ) в 47 % случаев, КМ — 23 %, АСК — 22 % и АГ — 6 % случаев.

Список литературы

1. Нарушения кровообращения в головном и спинном мозге/ И. В. Дамулин, В. А. Парфенов, А. А. Скоромец, Н. Н. Яхно // Болезни нервной системы : руководство для врачей. — М. : Медицина, 2005. — Т. 1. — С. 231–302.
2. Комаров А. Л. Ацетилсалициловая кислота — основа антитромботической терапии у больных атеротромбозом / А. Л. Комаров, Е. П. Панченко // РМЖ. — 2006. — № 4. — С. 201–207.
3. Фейгин В. Инсульт : клиническое руководство / В. Фейгин, Д. Виберс, Р. Браун. — М. : Бином ; СПб. : Диалект, 2005.
4. Aspirin non-responder status in patients with recurrent cerebral ischemic attacks / K. Grundmann, K. Jaschonek, B. Kleine [et al.] // J. Neurol. — 2003. — Vol. 250. — P. 63–66.
5. Aspirin resistance: position paper of the Working Group on Aspirin Resistance/ A. D. Michelson, M. Cattaneo, J. W. Eikelboom [et al.] // Journal of Thrombosis and Haemostasis. — 2005. — Vol. 3, N 6. — P. 1309–1311.
6. Prevalence of clopidogrel non-responders among patients with stable angina pectoris scheduled for elective coronary stent placement / I. Muller, F. Besta, C. Schulz [et al.] // Thromb. Haemost. — 2003. — Vol. 89. — P. 783–787.
7. 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, C. Baigent [et al.] // Eur. Heart. J. — 2004. — Vol. 25. — P. 166–181.

FORMATION OF FREQUENCY OF «RESISTANCE PHENOMENON» TO THE DISAGGREGANT VARIOUS GROUPS AT PATIENTS WITH ISCHEMIC STROKE

G. I. Kostyuchenko¹, L. Y. Shchetinkina², S. A. Fedyanin²

¹FBSE «SRI of therapy» of RAMS Siberian Branch (c. Novosibirsk)

²RSBHE «Regional clinical hospital» (c. Barnaul)

The results concerning studying the frequency of formation of «resistance phenomenon» at taking the various disaggregants by patients with acute manifestations of cerebrovascular pathology of ischemic genesis (AMCVPIG) are presented. It is shown that the «resistance phenomenon» is revealed at 6–47% of patients with AMCVPIG, being presented as insufficient decrease in aggregation activity of blood platelets at taking the disaggregant preparations. According to the data, the «resistance phenomenon» is the most often formed at taking by patients the preparations of clopidogrel group (plavix) — 47% of cases, cardiomagnyl — 23%, acetilsalicylic acid — 22% and agrenox — 6% of cases.

Keywords: ischemic stroke, aggregation of platelets, «resistance phenomenon».

About authors:

Kostyuchenko Gennady Ivanovich — doctor of medical sciences, professor, leading research assistant at FBSE «SRI of therapy» of RAMS Siberian Branch, office phone: 8 (385) 2-689-591, e-mail: gkostyuchenko@mail.ru

Shchetinina Larisa Yakovlevna — neurologist of neurologic department of acute events of brain blood circulation at RSBHE «Regional clinical hospital», e-mail: volf-larisa@mail.ru

Fedyanin Sergey Aleksandrovich — candidate of medical sciences, assistant professor, head of neurologic department of acute events of brain blood circulation at RSBHE «Regional clinical hospital», contact phone: 8 (385) 2-689-591, e-mail: fedsa@bk.ru

List of the Literature:

1. Blood circulation events in head and spinal chord / I. V. Damulin, V. A. Parphyonov, A. A. Skoromets, N. N. Yakhno // Diseases of nervous system: guidance for doctors. — M: Medicine, 2005. — V. 1. — P. 231-302.
2. Komarov. A. L. Acetilsalicylic acid —basis of antithrombotic therapy at patients with atherothrombosis / A. L. Komarov, E. P. Panchenko // RMM. — 2006. — № 4. — P. 201-207.
3. Pheygin V. Stroke: clinical guidance / V. Feygin, D. Vibers, R. Brown. — M: Binomial; SPb.: Dialect, 2005.

4. Aspirin non-responder status in patients with recurrent cerebral ischemic attacks / K. Grundmann, K. Jaschonek, B. Kleine [et al.] // J. Neurol. — 2003. — Vol. 250. — P. 63–66.
5. Aspirin resistance: position paper of the Working Group on Aspirin Resistance/ A. D. Michelson, M. Cattaneo, J. W. Eikelboom [et al.] // Journal of Thrombosis and Haemostasis. — 2005. — Vol. 3, N 6. — P. 1309–1311.
6. Prevalence of clopidogrel non-responders among patients with stable angina pectoris scheduled for elective coronary stent placement / I. Muller, F. Besta, C. Schulz [et al.] // Thromb. Haemost. — 2003. — Vol. 89. — P. 783–787.
7. 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, C. Baigent [et al.] // Eur. Heart. J. — 2004. — Vol. 25. — P. 166–181.