
ДИАГНОСТИКА АГРЕГАЦИОННОЙ АСПИРИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ У БОЛЬНЫХ С ПЕРЕНЕСЕННЫМ ИНФАРКТМ МИОКАРДА ПРИ ВТОРИЧНОЙ ПРОФИЛАКТИКЕ ТРОМБОТИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ

**П.П. Огурцов, А.Г. Кочетов, О.В. Лянг,
Р.Р. Политидис, А.Д. Джаппуев**

Кафедра госпитальной терапии
с курсом клинической лабораторной диагностики
Российский университет дружбы народов
ул. Миклухо-Маклая, 8, Москва, Россия, 117198

Использование ацетилсалициловой кислоты в качестве антиагреганта является стандартом антитромботической терапии для вторичной профилактики у больных, перенесших инфаркт миокарда. Но методы мониторинга и анализ причин различной эффективности проводимой терапии в настоящее время не уточнены. Целью настоящего исследования явилась оценка агрегационной активности тромбоцитов у больных с инфарктом миокарда и анализ причин развития агрегационной аспиринорезистентности. Обследовано 79 больных после инфаркта миокарда, получающих ацетилсалициловую кислоту. Агрегацию тромбоцитов исследовали на лазерном агрегометре ежемесячно в течение 1 года. Представлены характеристики агрегационных кривых, соответствующие эффективной антиагрегантной терапии. Выявлено, что развитие агрегационной аспиринорезистентности зависит от наличия сопутствующих заболеваний, а также приема бета-блокаторов и мочегонных, и не зависит от концентрации тромбоцитов и ацетилсалициловой кислоты в крови.

Ключевые слова: агрегация, аспиринорезистентность, антиагрегантная терапия.

Использование антиагрегантной терапии для вторичной профилактики у больных перенесших острый инфаркт миокарда общепризнано [1]. Назначение антиагрегантов позволяет снизить функциональную активность тромбоцитов, тем самым предотвращая их ответную реакцию на индуцирующее агрегацию влияние патофизиологических процессов постинфарктного ремоделирования сердечно-сосудистой системы. Застой крови в дилатированных полостях, снижение систолической функции левого желудочка, повышение вязкости плазмы — все это основные факторы тромбозов, которые за счет замедления кровотока, гипоксии, нарушения питания и повреждения эндотелия вызывают активацию тромбоцитов.

Основным антиагрегантом, применяемым в постинфарктном периоде, является ацетилсалициловая кислота (аспирин) в низких дозах от 75—150 мг в сутки [2, 3]. Однако в последнее время все чаще появляются работы, где показано, что у 15—30% пациентов развивается резистентность к аспирину, особенно у пациентов длительно его принимающих в низких дозах [4, 5]. Указанный факт свидетельствуют о необходимости мониторинга индивидуальной чувствительности пациентов к аспирину в постинфарктном периоде для своевременной коррекции антиагрегантной терапии [6].

Лабораторное обоснование аспиринорезистентности осуществляется путем исследования агрегации тромбоцитов [7]. Учитывая механизм действия аспирина, основанный на блокировании реакции высвобождения α -гранул тромбоцитов за счет ингибирования циклооксигеназы в каскаде метаболизма арахидоновой кислоты,

требуется методика, позволяющая в динамике выявлять наличие или отсутствие фазы высвобождения после фазы индуцированной агрегации. К тому же невыясненным до сих пор остается вопрос о причинах возникновения аспиринорезистентности.

Цель исследования. Оценка агрегационной активности тромбоцитов у больных с перенесенным инфарктом миокарда при вторичной профилактике тромбоцических осложнений и анализ причин развития агрегационной аспиринорезистентности с учетом сопутствующих заболеваний и особенностей фармакотерапии в постинфарктном периоде.

Материал и методы. В исследование было включено 79 больных с перенесенным инфарктом миокарда. Средний возраст составил $71,2 \pm 0,30$ года, для мужчин $67,3 \pm 0,47$ лет, для женщин $74,0 \pm 0,36$ лет ($p < 0,001$). Клиническая характеристика пациентов по полу достоверно не отличалась. Количество пациентов с I ФК сердечной недостаточности (СН) по NYHA составило 1 (1,27%) человек, II ФК — 10 (12,7%), III ФК 35 (44,3%), IV ФК 30 (38%), с гипертонической болезнью (ГБ) 66 (83,5%), ишемической болезнью сердца (ИБС) 70 (88,6%), стенокардией 56 (70,9%), хроническими неспецифическими заболеваниями легких (ХНЗЛ) 43 (54,4%), сахарным диабетом (СД) 18 (22,8%), дислипидемией 19 (24,1%), ожирением 23 (29,1%), аритмиями 35 (17,7%), хронической венозной недостаточностью (ХВН) 34 (43%), пиелонефритом 36 (45,6%) и хронической почечной недостаточностью (ХПН) 5 (6,33%). Продолжительность наблюдения составила 12 месяцев. Отказов от лечения в процессе всего периода наблюдения не было.

Все пациенты получали аспирин в дозе 100 мг ежедневно (ТРОМБО АСС® (THROMBO ASS) LANNACHER HEILMITTEL Ges.m.b.H.). и стандартную терапию по показаниям, включая ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента 64 (81,0%) пациента, бета-адреноблокаторы 62 (78,5%), диуретики 48 (60,8%), триметазидин 37 (46,8%), статины 25 (31,7%).

Агрегацию тромбоцитов исследовали при включении в исследование и ежемесячно на лазерном агрегометре «AGGREGATION ANALYSER» НПФ БИОЛА (Россия) с компьютерной обработкой по программе AGGR. В качестве индукторов агрегации использовались растворы аденозиндифосфата (АДФ) с конечными концентрациями 10, 5, 2,5 и 1,25 мкг/мл [7, 8].

Статистическая обработка данных исследования проводилась с использованием программного обеспечения SPSS 18.0 с учетом типа переменных и нормальности распределения. Значение вероятности (p) менее 0,05 (двухсторонняя проверка значимости) демонстрировало статистическую достоверность.

Результаты исследования и обсуждение. Основными показателями агрегатограммы, явно отличавшими аспиринорезистентных пациентов, были тип кривой степени светопропускания и трансмиссия на индукторы АДФ 10,0 и 5,0 мкг/мл: однофазные необратимые кривые с трансмиссией от 60 до 110%. Пациенты с сохраненной чувствительностью к аспирину имели однофазные необратимые/обратимые кривые с максимальной трансмиссией не более 50%, что указывает на снижение агрегационной активности тромбоцитов за счет блокирования фазы высвобождения, проявившееся отсутствием второй волны по процентной (%) кривой агрегации тромбоцитов (рис. 1).

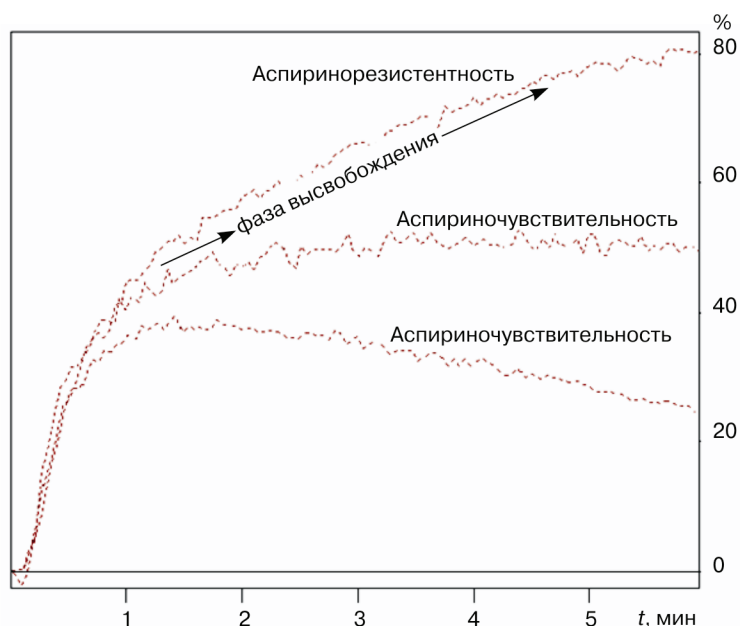


Рис. 1. Виды кривых агрегации тромбоцитов на АДФ 10,0 и 5,0 мкг/мл у пациентов с перенесенным инфарктом миокарда на фоне приема аспирина

При первом обследовании по результатам исследования агрегационной активности тромбоцитов было выявлено 9 (11,4%) пациентов с отсутствием реакции на прием аспирина. Через месяц наблюдения количество аспиринорезистентных больных составило 19 (24,1% $p < 0,001$) человек, 6 месяцев — 25 (31,7%, $p < 0,001$) человек, 12 месяцев — 33 (41,8%, $p = 0,039$) человека. Динамика выявления аспиринорезистентных пациентов представлена на рис. 2.

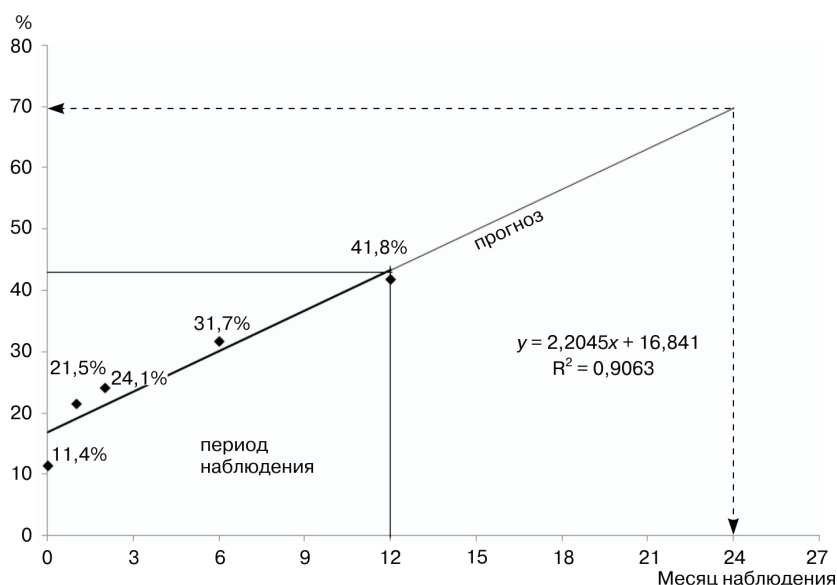


Рис. 2. Количество аспиринорезистентных пациентов в постинфарктном периоде по результатам исследования агрегационной активности тромбоцитов

Как видно из приведенной на рис. 2 линии тренда, нарастание количества аспиринорезистентных больных прямолинейно увеличивалось по мере увеличения длительности приема аспирина с высокой величиной достоверности аппроксимации ($R^2 = 0,9063$). Прогнозируемое количество аспиринорезистентных больных через 2 года приема аспирина составляет 70%.

Пошаговый логистический регрессионный анализ выявил положительное достоверное влияние на возникновение аспиринорезистентности к 12-му месяцу наблюдения длительности приема аспирина, приема ББ, мочегонных, ФК СН по NYHA, ХНЗЛ, ХВН, СД и количества тромбоцитов (Тц) в крови. Не было обнаружено достоверного влияния ХПН, приема ингибиторов АПФ, статинов.

Полученные данные указывают на большую вероятность влияния гипоксии и эндогенной интоксикации на развитие агрегационной аспиринорезистентности, так как для всех перечисленных нозологических факторов они являются общими точками соприкосновения в механизмах развития осложнений. ХПН не вошла в число нозологических факторов влияния на развитие агрегационной аспиринорезистентности, хотя в развитии осложнений при ХПН гипоксия и эндогенная интоксикация играют немаловажную роль. Объясняется указанный факт малым количеством пациентов с ХПН (5 человек). Дополнительный анализ кумулятивной доли пациентов по наличию агрегационной аспиринорезистентности в зависимости от исходной концентрации креатинина в сыворотке крови с использованием кривых Каплана—Мейера выявил высокую значимость (критерий Лог-Ранка $p < 0,001$) состояния фильтрационной функции почек. Медиана концентрации креатинина по наличию агрегационной аспиринорезистентности составила 113,0 мкмоль/л, 95% доверительный интервал от 109,7 до 116,3 мкмоль/л. Оценка риска развития агрегационной аспиринорезистентности при концентрации креатинина более 110 мкмоль/л показала: достоверный ($p = 0,001$) относительный риск 2,3 (1,72—2,88), отношение рисков 5,29 (4,16—6,42), повышение абсолютного риска 39,4% (27,8—51,0%), повышение относительно риска 130,0% (115,2—144,9%) и индекс потенциального вреда 2,5 (0,4—4,6).

Развитие агрегационной аспиринорезистентности у пациентов с приемом бета-блокаторов (ББ) может быть связано с нарушением адренорецепции тромбоцитов на фоне длительного приема ББ, обусловленное компенсаторным или по механизму обратной связи увеличением количества или активности адренорецепторов у вновь синтезируемых тромбоцитов. Аспиринорезистентность на фоне приема мочегонных вызвана, по-видимому, влиянием на тромбоциты метаболических нарушений (атерогенность и диабетогенность, гиперурикемия), являющихся побочными эффектами основных разновидностей диуретиков, что на фоне улучшения общей гемодинамики может приводить к нарушению окислительно-восстановительных процессов в клетках, т.е. к гипоксии. Длительный прием аспирина в сочетании с диуретиками снижает гломерулярную фильтрацию за счет снижения синтеза простагландинов в почках, что, несомненно, усиливает состояние эндогенной интоксикации и ускоряет развитие агрегационной аспиринорезистентности. Не исключена вероятность системного компенсаторного снижения чувствительности к аспирину всех клеток, в том числе и тромбоцитов, чьи основные функции обусловлены метаболизмом арахидоновой кислоты и синтезом простагландинов.

Влияние количества тромбоцитов на развитие агрегационной аспиринорезистентности может указывать на недостаточность приема антиагреганта. Сравнение концентрации тромбоцитов в группах пациентов с агрегационной аспириночувствительностью и аспиринорезистентностью показало тенденцию в сторону увеличения концентрации тромбоцитов в группе аспиринорезистентных больных: $301,4 \pm 15,8$ и $345,6 \pm 21,9$ тыс/л соответственно, $p = 0,106$. В таком случае увеличение плазменной концентрации аспирина должно приводить к восстановлению чувствительности тромбоцитов к аспирину. Для проверки данной гипотезы был проведен эксперимент с плазмой, богатой тромбоцитами, от 10 аспиринорезистентных пациентов, основанный на инкубации взвеси тромбоцитов от указанных пациентов с избытком ацетилсалициловой кислоты. Раствор ацетилсалициловой кислоты готовился в концентрации 0,5 мг/мл растворением 5,0 мг порошка в 10 мл физраствора NaCl. 200 мкл плазмы, богатой тромбоцитами, инкубировали с 10 мкл приготовленного раствора ацетилсалициловой кислоты в течение 10 минут с последующим проведением АДФ 10,0 и 5,0 мкг/мл — индуцированной агрегации по вышеуказанной стандартизированной методике.

Во всех опытных образцах не произошло снижения трансмиссии или изменения типа кривой. Результат эксперимента указывает на то, что увеличение концентрации аспирина в плазме в пределах терапевтического диапазона вторичной профилактики тромботических осложнений не влияет на восстановление чувствительности тромбоцитов к аспирину. Следовательно, наблюдается обратное воздействие — влияние агрегационной аспиринорезистентности на концентрацию тромбоцитов. Активация тромбоцитопоза и, соответственно, повышение концентрации тромбоцитов в крови вызвано, скорее всего, выведением из кровотока большого количества агрегирующих тромбоцитов, сохранивших свою высокую функциональную активность.

Полученные в исследовании результаты свидетельствуют о том, что патофизиологический механизм исходной и приобретенной в течение длительного приема антиагреганта агрегационной аспиринорезистентности может быть обусловлен конформационными или иными изменениями еще в процессе тромбоцитопоза самого фермента циклооксигеназы, что вызывает нарушение взаимодействия фермента с ацетилсалициловой кислотой.

Выводы

Результаты проведенного исследования по оценке агрегационной активности тромбоцитов у пациентов с перенесенным инфарктом миокарда при вторичной профилактике тромботических осложнений позволяют предположить, что:

1. Агрегационная аспиринорезистентность может быть следствием сочетанной терапии бета-блокаторами и мочегонными, наличия сопутствующих заболеваний, сопровождающихся хронической гипоксией и эндогенной интоксикацией.

2. Агрегационная аспиринорезистентность может сопровождаться активацией тромбоцитопоза, но не зависит от концентрации тромбоцитов в крови и от концентрации ацетилсалициловой кислоты в плазме.

3. Оптимально подобранная антиагрегантная терапия ацетилсалициловой кислотой характеризуется снижением агрегационной активности тромбоцитов за счет блокирования фазы высвобождения по кривым высокой 10,0 мкг/мл и средней 5,0 мкг/мл дозы АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] Руководство по атеросклерозу и ишемической болезни сердца. Под редакцией академика Е.И. Чазова, член-корреспондента РАМН В.В. Кухарчука, профессора С.А. Бойцова. — М.: Медиа-Медика. — 2007. — 735 с.
- [2] Насонов Е.Л. Нестероидные противовоспалительные препараты: новые аспекты применения в ревматологии и кардиологии // Русский медицинский журнал. — 2003. — № 23. — С. 1280—1284.
- [3] Основы клинической фармакологии и рациональной фармакотерапии / Под ред. Ю.Б. Белоусова, М.В. Леоновой. — М.: Бионика, 2002. — 386 с.
- [4] Грацианский Н.А. Результаты COMMP — ССС2. Клопидогрель может стать компонентом стандартного лечения при инфаркте миокарда (в России после появления его генериков) // Кардиология. — 2005. — Т. 45. — № 5. — С. 75—76.
- [5] Belch J., MacCuish A., Campbell I. et al. The prevention of progression of arterial disease and diabetes trial: factorial randomised placebo controlled trial of aspirin and antioxidants in patients with diabetes and asymptomatic peripheral arterial disease // BMJ. — 2008. — № 337. — P. 1836—1840.
- [6] Snoep J.D., Hovens M.M.C., Eikenboom J.C.J. et al. Association of Laboratory-Defined Aspirin Resistance With a Higher Risk of Recurrent Cardiovascular Events. A Systematic Review and Meta-analysis // Arch Intern Med. — 2007. — № 167. — P. 1593—1599.
- [7] Баркаган З.С., Момот А.П. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза. — М.: Ньюдиамед-АО, 2001. — 296 с.
- [8] Габбасов З.А., Попов Е.Г., Гаврилов И.Ю. и др. Новый высокочувствительный метод анализа агрегации тромбоцитов // Лаб. дело. — 1989. — № 10. — С. 5—18.

DIAGNOSIS AGGREGATION ASPIRIN RESISTANCE IN PATIENTS AFTER MYOCARDIAL INFARCTION IN THE SECONDARY PREVENTION OF THROMBOTIC COMPLICATIONS

P.P. Ogurtsov, A.G. Kochetov, O.V. Lyang,
R.R. Politidis, A.D. Djappuev

Department of Hospital Therapy
with the course of clinical laboratory diagnostic
Medical faculty

Peoples' Friendship University of Russia
Miklukho-Maklai Str., 8, Moscow, Russia, 117198

The use of acetylsalicylic acid as antiaggregant is the standard antithrombotic therapy for secondary prevention in patients with myocardial infarction. But the methods of monitoring and analysis of cause of variable efficiency of this therapy is not currently specified. The purpose of this study was to evaluate platelet aggregation activity in patients with myocardial infarction and analysis of the causes of aggregation aspirin resistance. We examined 79 patients after myocardial infarction receiving aspirin. Presented the characteristics of aggregation curves corresponding to an effective antiplatelet therapy. It was revealed that the development of aggregation aspirin resistance depends on the presence of concomitant diseases, as well as receiving beta-blockers and diuretics, and does not depend on the concentration of platelets and acetylsalicylic acid in the blood.

Key words: aggregation, aspirin resistance, antiplatelet therapy.