

ЭФФЕКТИВНОСТЬ АСПИРИНА У БОЛЬНЫХ С РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ И ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА, ПОЛУЧАЮЩИХ НЕСТЕРОИДНЫЕ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ СРЕДСТВА

Кропотина Т.В.¹, Морова Н.А.²

Цель. Изучить коагуляционный и сосудисто-тромбоцитарный гемостаз у больных с ревматоидным артритом (РА) и ишемической болезнью сердца (ИБС) в зависимости от терапии различными нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) в сочетании с малыми дозами аспирина.

Материал и методы. В исследование включено 79 больных (59 женщин и 20 мужчин) с достоверным диагнозом РА. Средний возраст пациентов составил 61,0 года, средняя длительность заболевания – 8,5 лет. Все пациенты получали базисные противовоспалительные препараты и НПВП. Все пациенты страдали ИБС и принимали кардиологические препараты в соответствии со стандартами лечения. Исследован коагуляционный и сосудисто-тромбоцитарный гемостаз и проведено сравнение результатов в зависимости от принимаемого НПВП (диклофенак, теноксикам, нимесулид, мелоксикам). При выявлении гиперагрегации тромбоцитов 40 больным без предшествующей терапии антиагрегантами назначали аспирин в дозе 100 мг, и агрегацию исследовали повторно на 7–8 день терапии аспирином. Контрольную группу составили 25 здоровых мужчин, средний возраст 55 лет, не принимавших медикаменты.

Результаты. Активация коагуляционного звена гемостаза у больных РА и ИБС выявлена в 58,2% случаев в виде повышения уровня фибриногена, растворимых фибриномономерных комплексов (РФМК), XII-зависимого фибринолиза и фактора Виллебранда по сравнению со здоровыми лицами. На фоне приема разных НПВП изменения коагуляционного гемостаза носили однонаправленный характер. У пациентов, принимающих диклофенак, нимесулид, мелоксикам, выявлена активация сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза в виде достоверного увеличения спонтанной агрегации тромбоцитов и АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов по сравнению со здоровыми лицами. В группе принимающих теноксикам отмечалась тенденция к снижению адреналин-индуцированной агрегации тромбоцитов (аспириноподобный эффект препарата). Назначение аспирина пациентам, принимающим диклофенак, нимесулид, мелоксикам, привело к снижению агрегации тромбоцитов в подавляющем большинстве случаев. У 42,4% больных не получено адекватного ответа на аспирин.

Заключение. Пациентам, страдающим РА и ИБС, получающим НПВП, показано назначение антиагрегантов. Антиагрегантную терапию аспирином необходимо назначать под контролем сосудисто-агрегационного

гемостаза, так как в 42,4% случаев аспирин в этой группе был недостаточно эффективным.

Российский кардиологический журнал 2013; 2 (100): 69-74

Ключевые слова: ревматоидный артрит, ИБС, НПВП, агрегация тромбоцитов.

¹Бюджетное учреждение здравоохранения Омской области "Омская областная клиническая больница", ²Государственное общеобразовательное учреждение высшего профессионального образования – Омская государственная медицинская академия, Омск, Россия.

Кропотина Т.В.* – заместитель главного врача по терапии, главный внештатный ревматолог, Морова Н.А. – д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): kropotina@list.ru

РА – ревматоидный артрит, ИБС – ишемическая болезнь сердца, АСК – ацетилсалициловая кислота, ИМ – инфаркт миокарда, РФ – ревматоидный фактор, АЦЦП – антитела к циклическому цитруллинированному пептиду, ССО – сердечно-сосудистые осложнения, СРБ – С-реактивный белок, БПВП – базисные противовоспалительные препараты, НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты, ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания, ЭКГ – электрокардиография, АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время, ПТИ – протромбиновый индекс, РФМК – растворимые фибриномономерные комплексы, ПТО – протромбиновое отношение, ФВ – фактор Виллебранда, САТ – спонтанная агрегация тромбоцитов, АДФ – адреналиндифосфат, PGI₂ – простогландин I₂, TxA₂ – тромбоксан A₂, ЦОГ – циклооксигеназа, БУЗОО ОКБ – Бюджетное учреждение здравоохранения Омской области "Областная клиническая больница".

Рукопись получена 26.07.2012

Принята к публикации 13.03.2013

Одной из основных причин смертности при РА являются ССО (ИМ, инсульт, внезапная сердечная смерть) [1]. Увеличение риска преждевременной смертности у пациентов с РА коррелирует с активностью воспалительного процесса, системными проявлениями, серопозитивностью по РФ и гиперпродукцией АЦЦП [2, 3].

ССО при РА имеют особенности, характеризующиеся множественным поражением коронарных артерий, ранними рецидивами острого коронарного синдрома, увеличением летальности после первого ИМ, высокой частотой бессимптомного ИМ, связью с активностью воспаления [4]. С одной стороны, основы профилактики ССЗ диктуют необходимость назначения низких доз АСК. С другой стороны, у пациентов с РА, особенно при высокой активности воспалительного процесса, существует необходимость постоянного использования НПВП. Эти обстоятельства делают неизбежной необходимость длительного сочетанного использования НПВП и АСК.

Сосудисто-тромбоцитарный и коагуляционный гемостаз у больных, страдающих атеросклерозом с различными клиническими проявлениями, изучен подробно [5]. Меньше данных о состоянии гемостаза у лиц, страдающих РА в сочетании с атеросклерозом, при этом представляет несомненный интерес оценка состояния гемостаза у больных с РА и ИБС на фоне лечения НПВП и АСК.

Целью нашего исследования явилось изучение коагуляционного и сосудисто-тромбоцитарного звеньев гемостаза у больных РА и ИБС в зависимости от терапии различными НПВП в сочетании с малыми дозами АСК.

Материал и методы

Проведено обследование 79 пациентов (59 женщин и 20 мужчин) с достоверным диагнозом РА и ИБС, находившихся на лечении в ревматологическом отделении БУЗОО ОКБ. Этический комитет одобрил протокол исследования, все пациенты подписали информированное согласие на участие

в исследовании. Клиническое обследование больных проводилось по стандартам, рекомендованным Ассоциацией ревматологов России и ВНОК (РКО).

Характеристика пациентов представлена в таблице 1. Средний возраст пациентов составил 61,0 (55,0; 69,0) год, средняя длительность РА — 8,5 (4,0; 18,0) лет. Большинство были серопозитивными по РФ и АЦП — 72 (91,4%) и 71 (89,8%), соответственно. Внесуставные проявления болезни выявлены у 40 (50,6%). В группе преобладали пациенты с высокой активностью РА: среднее значение DAS 28—5,78 (5,14; 6,61).

Все пациенты получали БПВП: 64 — метотрексат, 7 — лефлуномид, 3 — азатиоприн, 1 — хлорбутин, 1 — циклофосфан, 2 — метотрексат и лефлуномид, 1 — ритуксимаб и метотрексат. Преднизолон в средней дозе 8,5 (5–15) мг/сутки — 44 (55,6%) больных. Все пациенты принимали НПВП, назначенные до поступления в стационар: 22 (27,9%) — диклофенак, 15 (19%) — теноксикам, 19 (24%) — нимесулид, 23 (29,1%) — мелоксикам.

У всех пациентов имелись ССЗ (табл. 2). В 18 случаях сердечно-сосудистая патология была выявлена впервые. Все больные принимали кардиологические препараты в соответствии со стандартами лечения, дозы которых не меняли в течение периода наблюдения, 26 пациентов принимали АСК до поступления в стационар.

При поступлении исследован коагуляционный и сосудисто-тромбоцитарный гемостаз. При выявлении гиперагрегации тромбоцитов пациентам, не получавшим антиагреганты, назначался аспирин в дозе 100 мг, и повторно агрегация исследовалась на 7–8 день терапии аспирином. Контрольную группу составили 26 здоровых мужчин, средний возраст 55 (51; 60) лет, не принимавших медикаменты.

Для верификации диагноза ИБС проводилась ЭКГ с помощью электрокардиографа MINGO-GRAF-420 фирмы “SIEMENS — ELEMA” (Швеция), холтеровское мониторирование ЭКГ с помощью аппарата “Инкард” (Санкт-Петербург), эхокардиография с помощью аппарата Ultramark-9 HLI фирмы “ATL” (США), сцинтиграфия миокарда с технетрилом на гамма-камере “Philips Forte” (Нидерланды), коронарография с помощью ангиографического комплекса Philips Allura FD 20 (Нидерланды).

АЧТВ, ПТИ, фибриноген, РФМК, ПТО определяли на анализаторе показателей гемостаза Sysmex SA-50 (Япония). Исследование агрегации тромбоцитов, уровня ФВ в плазме крови проводилось на лазерном анализаторе агрегации тромбоцитов “АЛАТ»-«Биола», модель ЛА230–2 при помощи ФСП (флуктуация светопропускания) метода. САТ оценивалась по кривым размера агрегатов. Для изучения индуцированной агрегации тромбоцитов использовались следу-

Таблица 1

Характеристика больных ревматоидным артритом, включенных в исследование

Показатели	Значение показателей
Возраст, годы Me (P25; P75)	61,0 (55,0; 69,0)
Длительность заболевания, годы Me (P25; P75)	8,5 (4,0; 18,0)
РФ – позитивных, n (%)	72 (91,4)
АЦП – позитивных, n (%)	71 (89,8)
Внесуставные проявления, n (%)	40 (50,6)
Ревматоидные узелки	29 (36,7)
Васкулит	16 (20,3)
Нейропатия	21 (26,6)
Синдром Рейно	6 (7,5)
Синдром Шегрена	2 (2,6)
DAS, баллы Me (P25; P75)	5,78 (5,14; 6,61)
Рентгенологическая стадия, n (%)	2/19/49/9 (2,5/24,1/62,0/11,4)
Функциональный класс, n (%)	12/22/41/4 (15,2/28,7/51,9/4,2)

Таблица 2

Характеристика сердечно-сосудистых заболеваний

Патология	Количество случаев- n (%)
Артериальная гипертензия	71 (89,9)
ИБС	79 (100)
Стенокардия ФК 1–2	41 (51,9)
Стенокардия ФК 3	30 (38,0)
Инфаркт миокарда	19 (24,1)
Безболевая ишемия	8 (10,1)

ющие индукторы: АДФ (5 мкг/мл и 1,25 мкг/мл), адреналин (5 мкг/мл). Реактивы для исследования получали в фирме “Технология-стандарт” (г. Барнаул).

Статистическая обработка данных

В связи с тем, что распределение изучаемых параметров отличалось от нормального, полученные данные представлены в виде медианы (Me) и верхнего и нижнего квартиля (P_{25} ; P_{75}). В процессе статистической обработки данных применены методы описательной статистики, для сравнения двух независимых групп — критерий Манна-Уитни, значимость изменений показателей агрегации тромбоцитов оценивали с помощью критерия Вилкоксона. Расчеты и графический анализ данных проводили на базе пакетов прикладных программ Microsoft Excel и STATISTICA 6.0 (русифицированная версия). Различия считались значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Исследование коагуляционного гемостаза

Изменения коагуляционного звена гемостаза отмечены у 51 (64,6%) пациента. У 46 (58,2%) выявлены признаки гиперкоагуляции: умеренная и высокая тромбинемия — у 44, гиперфибриногенемия — у 19, гиперкоагуляция по внутреннему механизму

Таблица 3

Показатели коагуляционного гемостаза у больных с РА и ИБС и в группе контроля. Ме (25; 75 перцентиль)

Показатели	РА, n = 58	Контроль, n = 26	p
АЧТВ, сек	28,0 (26,0; 32,0)	31,0 (28,0; 32,0)	0,06068
ПТИ, %	100,0 (94,0; 105,0)	96,0 (93,0; 100,0)	0,06259
Фибриноген, г/л	3,0 (2,5; 3,6)	2,3 (2,1; 2,6)	0,00001
РФМК, мг/100 мл	7,5 (4,25; 10,5)	0,01 (0,00; 4,0)	0,00000
Фактор Виллебранда, %	120,0 (80,0; 160,0)	88,5 (74,0; 98,0)	0,00005
XII-зависимый фибринолиз, мин	13,0 (8,0; 20,0)	8,0 (6,0; 9,0)	0,00001
Протромбиновое отношение	1,01 (0,94; 1,05)	1,07 (0,96; 1,1)	0,15732
Тромбиновое время, сек	18,0 (18,0; 20,0)	17 (16,0; 19,0)	0,13423

Таблица 4

Показатели агрегационного гемостаза у больных РА и ИБС, не принимающих аспирин. Ме (25; 75 перцентиль)

Показатели	РА + ИБС, аспирин (-), n = 53	Контроль n = 26	p
Спонтанная агрегация, отн.ед.	1,40 (1,13; 1,54)	1,02 (0,96; 1,08)	0,0000
Индукцированная АДФ ₅ , %	65,0 (58,0; 74,0)	60,0 (55,0; 66,0)	0,0171
Индукцированная АДФ _{1,25 мкг/мл} , %	56,5 (36,0; 65,0)	32,5 (28,0; 37,0)	0,0000
Индукцированная адреналином _{5 мкг/мл} , %	63,0 (51,0; 70,0)	62,0 (59,0; 67,0)	0,8904

свертывания — у 11 пациентов. У 5 больных выявлена гипокоагуляция на фоне гиперфибриногенемии и умеренной тромбинемии. Показатели коагуляции у мужчин и женщин достоверно не отличались. Выявлено статистически значимое повышение уровня фибриногена, РФМК, XII-зависимого фибринолиза и ФВ по сравнению со здоровыми лицами (табл. 3).

При сравнении показателей коагуляционного гемостаза в группах с аспирином (26 человек) и без аспирина (53 человека) не выявлено статистически значимых отличий. Также не влиял на показатели коагуляции и вид принимаемого НПВП.

Исследование агрегационного гемостаза

Показатели агрегационного гемостаза у пациентов с РА и ИБС, не принимавших аспирин, не зависели от пола. В исследуемой группе выявлено статистически значимое повышение уровня САТ и агрегации, индуцированной АДФ во всех разведениях, по сравнению с группой контроля (табл. 4).

При анализе показателей агрегации тромбоцитов у больных, принимавших различные НПВП, оказалось, что мелоксикам, нимесулид и диклофенак не влияют на агрегацию тромбоцитов, но при приеме теноксикама показатели агрегации тромбоцитов

со всеми индукторами были достоверно ниже, особенно адреналин-индуцированной агрегации (табл. 5).

У пациентов, принимавших аспирин до поступления в стационар (n=26), показатели агрегации тромбоцитов были достоверно ниже по сравнению с группой без аспирина: агрегация индуцированная АДФ₅ и АДФ_{1,25 мкг/мл} — 54,5 (45,0; 62,0), p<0,05 и 28,5 (19,0; 43,0), p<0,001, соответственно, адреналин-индуцированная агрегация — 29,0 (12,0; 48,0), p<0,001.

У 10 из 53 пациентов, не принимавших аспирин до поступления, была выявлена гипоагрегация тромбоцитов: все они принимали теноксикам, им не требовалось дополнительное назначение антиагрегантов. Остальным (за исключением 3 больных с эрозивным процессом в желудке) был назначен аспирин 100 мг в сутки (n=40). Через 7–8 дней после назначения аспирина наблюдалось достоверное снижение всех показателей агрегации (табл. 6).

Нами проанализирована эффективность аспирина в зависимости от НПВП: назначение аспирина вызвало снижение адреналин-индуцированной агрегации тромбоцитов в группе принимающих мелоксикам (n=15) на 72,9% (с 70,0 до 19,0%), в группе нимесулида (n=10) — на 57,5% (с 67,0 до 28,5%), в группе диклофенака (n=10) — на 69,5% (с 64,0 до 19,5%). У 5 пациентов с гиперагрегацией тромбоцитов, принимающих теноксикам, назначение аспирина не вызвало достаточного снижения адреналин-индуцированной агрегации тромбоцитов: она уменьшилась на 5,6% (с 54,0% до 51,0%).

Величина агрегации тромбоцитов не зависела от давности приема аспирина.

В целом в группе хороший ответ на аспирин зафиксирован в 38 (57,6%) случаях, недостаточный эффект (адреналин-индуцированная агрегация тромбоцитов 34–50%) — у 12 (18,2%), аспиринорезистентность (адреналин-индуцированная агрегация более 50%) — у 16 (24,2%) больных.

Таким образом, не получено адекватного ответа на аспирин у 28 (42,4%) пациентов, среди них мелоксикам принимали 9 (39,1% из группы мелоксикама) пациентов, нимесулид — 9 (47,3% из группы нимесулида), диклофенак — 6 (31,5% из группы диклофенака), теноксикам — 4.

Обсуждение

В нашей работе проведен анализ показателей коагуляционного и сосудисто-тромбоцитарного звеньев гемостаза у больных РА и ИБС на фоне приема различных НПВП.

У 58,5% пациентов отмечалась гиперкоагуляция: статистически значимое повышение уровня фибриногена, РФМК, ФВ и угнетение XII-зависимого фибринолиза, что согласуется с данными других исследователей [6].

Таблица 5

Сосудисто-агрегационный гемостаз в зависимости от вида принимаемого НПВП. Ме (25; 75 перцентиль)

Показатели	I Мелоксикам n = 15	II Нимесулид n = 10	III Диклофенак n = 13	IV Теноксикам n = 15
Спонтанная агрегация, отн.ед.	1,27 (1,15; 1,52)	1,45 (1,20; 1,54)	1,41 (1,12; 1,62)	1,16 (1,10; 1,52)
Индукцированная АДФ _{5 мкг/мл} , %	72,0 (62,0; 76,0) *	64,5 (56,0; 76,0)	68,0 (64,0; 74,0) *	63 (48,0; 65,0)
Индукцированная АДФ _{1,25 мкг/мл} , %	58,0 (47,0; 65,0) *	65,0 (56,0; 71,0) *	58,0 (46,0; 65,0) *	36,0 (27,0; 50,0)
Индукцированная адреналином _{5 мкг/мл} , %	70,0 (61,0; 77,0) **	67,0 (60,0; 73,0) **	64,0 (59,0; 70,0) **	28,0 (24,0; 43,0)

Примечание: * – p < 0,05, ** – p < 0,001 – достоверные различия между группой I и IV; II и IV, III и IV.

Данные больших проспективных исследований свидетельствуют о том, что повышенное содержание фибриногена, ФВ и фактора VII, а также сниженная фибринолитическая активность плазмы связаны с прогрессированием атеросклероза и увеличением риска инфарктов и инсультов [7]. Такие изменения коагуляции в нашей группе были зафиксированы независимо от вида НПВП и аспирина.

Фибриноген и ФВ играют ключевую роль в адгезии, активации и агрегации тромбоцитов. Тромбин, фибрин и тромбоцитарный фактор роста, действуя посредством разных механизмов, стимулируют миграцию и пролиферацию гладкомышечных клеток, и поэтому компоненты системы гемостаза не только участвуют в тромбообразовании, но и могут играть важную роль в самом процессе формирования атеросклеротической бляшки [8]. Активация тромбоцитов, вероятно, является одной из причин раннего развития атеросклероза и атеротромбоза у больных РА.

Нами выявлено увеличение САТ и агрегации тромбоцитов, индуцированной АДФ у больных РА и ИБС. Эти данные согласуются с результатами других исследований и характеризуются повышением степени спонтанной и индуцированной агрегации, активности ФВ, максимально выраженных при высокой активности заболевания [6] и при атеросклерозе [9].

Вероятно, изменения сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза, обусловленные и системным воспалением, и атеросклерозом, приводят к более быстрому прогрессированию сосудистых изменений у изучаемой категории больных. Но необходимо учитывать, что практически все пациенты с РА принимают НПВП.

Кардиоваскулярной безопасности НПВП посвящено большое количество исследований, выводы их неоднозначны. В одном из последних мета-анализов, опубликованных Sven Trelle et al. в январе 2011 года, исследована безопасность семи НПВП [10]. Прием определенных НПВП был связан с более высокой частотой развития инфаркта миокарда, инсульта и сердечно-сосудистой смерти. Прием напроксена не вызывал увеличения кардиоваскулярных катастроф. Данный метаанализ был проведен у пациентов с остеоартрозом. Учитывая роль воспаления в генезе атеросклероза у больных с РА, можно предположить, что применение НПВП в условиях активного воспаления оказывает меньшее или даже противоположное действие на развитие сосудистых катастроф [11].

Кардиоваскулярные эффекты НПВП обусловлены важной ролью PGI_2 и TxA_2 в регуляции сосудистого гомеостаза и нарушением их баланса на фоне воспаления [12].

В нашей работе отмечена гиперагрегация тромбоцитов у больных при приеме диклофенака, нимесулида и мелоксикама. В группе теноксикама выявлено определенное снижение адреналин-индуцированной агрегации – подобно тому, как это происходит при приеме малых доз АСК. Не исключено, что теноксикам обладает аспириноподобным эффектом на агрегацию тромбоцитов. При добавлении к лечению малых доз АСК произошло достоверное снижение всех показателей агрегации в каждой группе НПВП, кроме теноксикама. В группе теноксикама при добавлении аспирина не получено желаемого уменьшения уровня адреналин-индуцированной агрегации тромбоцитов, т.е. больные, которые “не отвечали” на теноксикам, были устойчивы и к аспирину.

Таблица 6

Показатели агрегационного гемостаза до и после назначения аспирина. Ме (25; 75 перцентиль)

Показатели	Аспирин (-) n = 40	Аспирин (+) n = 40	p
Спонтанная агрегация, отн.ед.	1,44 (1,17; 1,59)	1,19 (1,08; 1,47)	0,002009
Индукцированная АДФ _{5 мкг/мл} , %	65,5 (62,5; 75,5)	46,5 (37,0; 58,0)	0,000001
Индукцированная АДФ _{1,25 мкг/мл} , %	58,5 (46,5; 69,0)	20,0 (20,0; 43,5)	0,000001
Индукцированная адреналином _{5 мкг/мл} , %	64,5 (59,0; 70,0)	28,5 (9,0; 47,5)	0,000000

Вероятность наличия аспириноподобного эффекта теноксикама определяет целесообразность дальнейшего изучения этого препарата как альтернативного аспирина у пациентов с ИБС и синдромом хронической боли, нуждающихся в терапии НПВП и антиагрегантной терапии.

Несмотря на высокую эффективность АСК в отношении предотвращения инсульта и инфаркта миокарда, примерно у 8–45% пациентов развиваются коронарные и церебральные тромбозы. В нашей группе лица с недостаточным ответом на аспирин составили 42,4%, что согласуется с данными литературы [13]. Считают, что один из возможных механизмов развития аспиринорезистентности – ЦОГ-2 зависимый синтез тромбоксана тромбоцитами или моноцитами, инфильтрирующими атеросклеротическую бляшку. В условиях подавления аспирином опосредованного ЦОГ-1 синтеза тромбоксана ЦОГ-2 зависимое воспаление – ключевой аспект как в формировании и последующей дестабилизации атеросклеротической бляшки, так и в воспалительном каскаде при ревматических заболеваниях. Поскольку для реализации антиагрегантного эффекта АСК необходимо более 90%-е подавление синтеза TxA_2 , даже умеренный ЦОГ-2 зависимый синтез TxA_2 может быть клинически значимым и приводить к резистентности к низким дозам аспирина [14].

Возможная другая причина аспиринорезистентности – проблема конкурентных связей и выбора НПВП. При сочетанном использовании АСК и НПВП препараты вступают в конкурентную борьбу за рецептор тромбоцита. Оправдано применение АСК за 2 часа до применения НПВП, использование неселективных ингибиторов ЦОГ предпочтительно с низкой селективностью и короткого действия [15]. Однако, высокая активность ревматоидного артрита (DAS 28–5,78) и выраженный болевой синдром у пациентов исследуемой группы потребовали назначения НПВП длительного действия

или неоднократного применения в сутки НПВП с коротким сроком действием, в связи с чем выполнение данных рекомендаций оказалось проблематичным.

В нашей работе наименьшая аспиринорезистентность отмечена в группе диклофенака и составила 31,5%, в группе мелоксикама – 39,1%, наибольшая – в группе нимесулида – 47,3%, что свидетельствует об участии НПВП в формировании устойчивости к аспирину.

В случае недостаточного антиагрегантного эффекта аспирина больным с РА и ИБС требуется назначение другого ангиагрегантного препарата.

Заключение

1. Выявлена активация коагуляционного звена гемостаза у 65% больных РА и ССЗ, характеризующаяся увеличением показателей внутрисосудистого свертывания и снижением фибринолитической активности.

2. На фоне приема различных НПВП изменения коагуляционного гемостаза носят однонаправленный характер.

3. У пациентов, принимающих диклофенак, нимесулид, мелоксикам выявлена активация сосудистотромбоцитарных звеньев гемостаза.

4. В группе теноксикама отмечена тенденция к снижению адреналин-индуцированной агрегации тромбоцитов (аспириноподобный эффект препарата).

5. Наличие гиперкоагуляции и гиперагрегации тромбоцитов у больных с РА и ИБС, получающих базисную терапию и НПВП, определяет необходимость назначения в этой группе аспирина для профилактики сердечно-сосудистых катастроф.

6. Назначение аспирина у больных с РА и ИБС вызывает уменьшение агрегации тромбоцитов в подавляющем большинстве случаев, несмотря на прием НПВП. У 42,4% пациентов не получено адекватного ответа на аспирин, что требует назначения других антиагрегантов.

Литература

1. Peters M. J., Symmons D. P., McCarey D. W. et al. EULAR evidence-based recommendations for cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis and other types of inflammatory arthritis – TASK FORCE "Cardiovascular risk management in RA". *Ann Rheum Dis* 2010; 69 (2):325–31.
2. Gerli R., Bartoloni Bocchi E., Sherer Y. et al. Association of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies with subclinical atherosclerosis in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2008; 67: 724–5.
3. Lopes-Longo F. J., Oliver-Minnaro D., de la Torre I. et al. Association between anticyclic citrullinated peptide antibodies and ischemic heart disease in patients with rheumatoid arthritis. *Arthr Rheum* 2009; 61:419–24.
4. Maradit-Kremers H., Nicola P. J., Crowson C. S. et al. Cardiovascular death in rheumatoid arthritis: a population-based study. *Arthr Rheum* 2005; 52:722–32.
5. Esmon C. T. Inflammation and thrombosis. *J. Thromb. Haemost.* 2003; 7 (1):1343–8.
6. Saidov E. U. The state of blood coagulation and microcirculatory blood flow in patients with rheumatoid arthritis. *Proceedings of the Russian National Congress of Cardiology, "Improving the quality and availability of cardiac care. Moscow; 2008: 151. Russian (Сайдов Е. У. Состояние свертывающей системы крови и микроциркуляторного кровотока у больных ревматоидным артритом. Материалы Российского национального конгресса кардиологии "Повышение качества и доступности кардиологической помощи". Москва; 2008: 151).*
7. Ruggeri Z. M. Von Willebrand factor, platelets and endothelial cell interaction. *Thromb. Haemost* 2003; 1 (7):1335–42.
8. Adams R. J., Cyimowitz M. I., Alpert J. S. et al. Coronary risk evaluation in patients with transient ischemic attack and ischemic stroke: a scientific statement for healthcare professionals from the Stroke Council and the Council on Clinical Cardiology of the American Heart Association, American Stroke Association. *Stroke* 2007; 38 (5):1655–711.
9. Ruggeri Z. M., Orje J. N., Habermann R., Federici A. B., Reininger A. J. Activation-independent platelet adhesion and aggregation under elevated shear stress. *Blood*. 2006; 108:1903–10.
10. Trelle S., Reichenbach S., Wandel S. et al. Cardiovascular safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs: network meta-analysis. *BMJ* 2011; 342: c7086.
11. Goodson N., Brookhart M., Symmons D. et al. Non-steroidal anti-inflammatory Drug use does not appear to be associated with increased cardiovascular mortality in patients with inflammatory polyarthritis: Result from a primary care based inception cohort of patients. *Ann Rheum Dis*. 2009; 68 (3):367–72.
12. Strand V. Are COX-2 inhibitor preferable to non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs in patients with risk of cardiovascular events taking low-dose aspirin? *Lancet* 2007; 22:370 (9605), 2138–51.

13. Chen W-H, Lee P-Y, Ng W. et al. Prevalence, profile, and predictors of aspirin resistance measured by the Ultegra rapid platelet function assay-ASA in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 382A.
14. Wang T-H, Bhatt D.L., Topol E. J. Aspirin and clopidogrel resistance: an emerging clinical entity. *Eur Heart J* 2006; 27:647–54.
15. Lomakin N. V., Gruzdev A. K. Cyclooxygenase Inhibitors and Antiplatelet Effect of acetylsalicylic Acid. Selective Approach to Nonsteroidal Anti-inflammatory Drug in Cardiological Practice. *Kardiologiya* 2011; 7:47–52. Russian (Ломакин Н.В., Груздев А.К. Ингибиторы циклооксигеназы и антиагрегационный эффект ацетилсалициловой кислоты. Селективный подход к нестероидным противовоспалительным средствам в кардиологической практике. *Кардиология* 2011; 7:47–52).

Aspirin effectiveness in patients with rheumatoid arthritis and coronary heart disease who receive non-steroidal anti-inflammatory drugs

Kropotina T. V.¹, Morova N. A.²

Aim. To study coagulation and vascular-platelet haemostasis in patients with rheumatoid arthritis (RA) and coronary heart disease (CHD), who receive various non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAID) in combination with low doses of aspirin.

Material and methods. The study included 79 patients (59 women and 20 men; mean age 61,0 years; mean disease duration 8,5 years) with confirmed RA diagnosis. All participants received disease-modifying anti-inflammatory therapy and NSAID, as well as standard pharmacological CHD therapy. The parameters of coagulation and vascular-platelet haemostasis were compared by the type of administered NSAID (diclofenac, tenoxicam, nimesulide, or meloxicam). In total, 40 patients with increased platelet aggregation but no previous antiaggregant therapy were administered aspirin (100 mg/day). Platelet aggregation was re-assessed at Day 7–8 of aspirin therapy. The control group included 25 untreated healthy men (mean age 55 years).

Results. Activated coagulation haemostasis was observed in 58,2% of patients with RA and CHD, as manifested in increased levels of fibrinogen, soluble fibrin monomer complexes (SFMC), factor XII-dependent fibrinolysis, and von Willebrand factor, compared to controls. The therapy with most NSAID was linked to similar changes in

coagulation haemostasis. The patients receiving diclofenac, nimesulide, and meloxicam demonstrated an activation of vascular-platelet haemostasis, as manifested in a significant increase of spontaneous platelet aggregation and ADP-induced platelet aggregation, compared to controls. Among patients receiving tenoxicam, there was a tendency towards a reduction in ADP-induced platelet aggregation (aspirin-like effect). Among patients already receiving diclofenac, nimesulide, or meloxicam, aspirin administration typically resulted in reduced platelet aggregation. In total, 42,4% of the patients did not respond to aspirin therapy.

Conclusion. Patients with RA and CHD who receive NSAID are also in need of antiaggregant therapy. The latter should be administered under control of vascular-platelet haemostasis, as in a substantial proportion of these patients (42,4%), aspirin effectiveness is not adequate.

Russ J Cardiol 2013; 2 (100): 69-74

Key words: rheumatoid arthritis, CHD, NSAID, platelet aggregation.

¹Omsk Region Clinical Hospital; ²Omsk State Medical Academy, Omsk, Russia.