

Истинная и ложная резистентность к ацетилсалициловой кислоте: НОВЫЙ ВЗГЛЯД

Эффективность низких доз ацетилсалициловой кислоты (АСК) для вторичной профилактики сердечно-сосудистых осложнений была неоднократно подтверждена в многочисленных исследованиях [1–4]. К сожалению, в ежедневной практике нередко приходится сталкиваться с недостаточной эффективностью профилактических мероприятий. Это может быть объяснено несколькими причинами, начиная с низкого комплайенса пациентов и заканчивая межлекарственными взаимодействиями [5–9]. Главным образом, неэффективность терапии объясняет концепция резистентности к АСК.

Согласно современным взглядам, биохимическая основа резистентности к АСК заключается в неполном ингибировании синтеза тромбоксана А и недостаточном снижении уровня агрегации тромбоцитов [10–12]. Это увеличивает вероятность тромботических осложнений, несмотря на проводимую терапию АСК. Было установлено, что риск развития сердечно-сосудистых осложнений прямо пропорционален концентрации продуктов деградации тромбоксана – основных маркеров, которые используются для косвенной оценки эффективности антиагрегантной терапии и резистентности к АСК (рис. 1) [13, 14].

Выделяют два основных типа резистентности – истинный и ложный [10]. Основные причины развития каждого из них указаны в таблице.

Первоначальной целью недавно опубликованной работы T. Grosser et al. было исследование частоты встречаемости истинной резистентности к АСК [15]. Для этой цели 400 здоровых добровольцев были рандомизированы в две группы: в одной пациенты получали 325 мг немодифицированной АСК, а в другой – 325 мг АСК в кишечнорастворимой форме. Для оценки эффективности АСК исследовали агрегацию тромбоцитов, стимулированную арахидоновой кислотой, содержание тромбоксана в плазме крови и метаболитов тромбоксана в моче. В ходе исследования, однако, ни одного пациента с истинной резистентностью выявить не удалось. Несмотря на это наблюдение было продолжено с целью изучения различий в частоте формирования ложной резистентности у пациентов, принимавших АСК в разных лекарственных формах.

Материал подготовлен канд. мед. наук А.В. Мелеховым (кафедра госпитальной терапии № 2 лечебного факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, Москва).

Необходимость сравнения обычной и кишечнорастворимой АСК объясняется следующим. Попытки разработать лекарственную форму АСК, которая вызывала бы меньшее количество осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта, привели к созданию кишечнорастворимой формы АСК. Она защищает слизистую желудка от взаимодействия с АСК и тем самым уменьшает риск развития ее изъязвле-

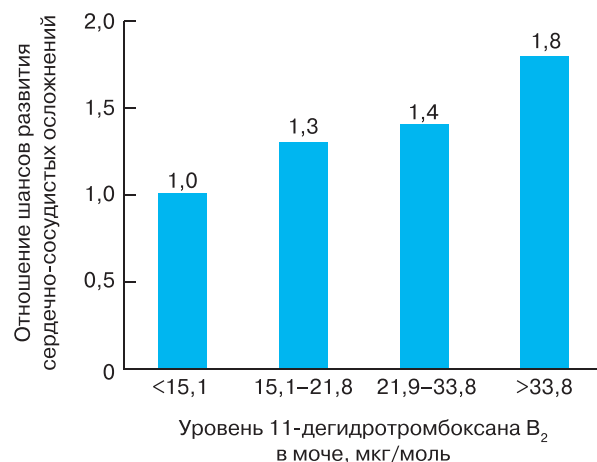


Рис. 1. Зависимость риска развития сердечно-сосудистых событий от концентрации 11-дегидротромбоксана В₂ в моче [14].

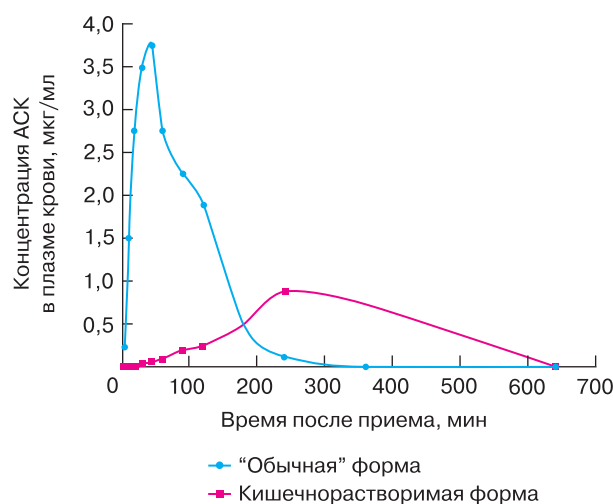


Рис. 2. Фармакокинетика АСК в зависимости от лекарственной формы [17].

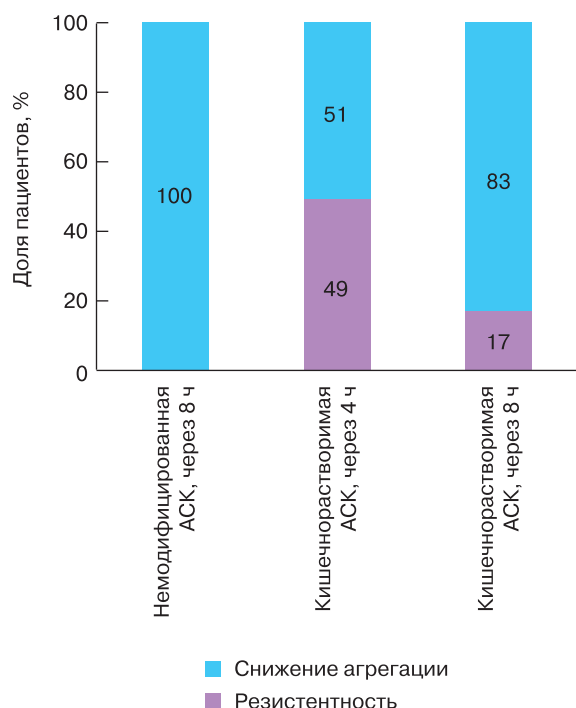


Рис. 3. Эффект АСК в зависимости от лекарственной формы.

ния [16]. Однако кишечнорастворимая оболочка препарата изменяет его фармакокинетику и снижает биодоступность, что может приводить к развитию резистентности. На рис. 2 продемонстрировано замедление достижения пика концентрации вещества в крови при приеме его кишечнорастворимой формы [17].

Кроме того, было выявлено, что в связи со сниженной биодоступностью кишечнорастворимых форм ацетилсалициловой кислоты ЦОГ-1 в тромбоцитах подавляется не до конца, вследствие чего не происходит снижения до целевых значений концентрации в крови тромбоксана A_2 и, со-

Причины ложной и истинной резистентности к АСК [10]

Ложная резистентность	Истинная резистентность
Низкая приверженность к лечению (комплаинс) Снижение биодоступности Недостаточная доза Альтернативные пути стимуляции агрегации тромбоцитов Межлекарственные взаимодействия	Полиморфизм генов циклооксигеназы-1 (ЦОГ-1) и ЦОГ-2, тромбоксансинтазы и других ферментов, участвующих в метаболизме производных арахидоновой кислоты Полиморфизм рецепторов тромбоцитов к гликопротеинам, коллагену, фактору Виллебранда

ответственно, недостаточно подавляется агрегация тромбоцитов [18].

Это было подтверждено в ходе исследования T. Grosser et al., в котором резистентность к АСК чаще наблюдалась у пациентов, получавших кишечнорастворимую форму (рис. 3) [15]. Критерием резистентности к АСК в этом исследовании было снижение агрегации тромбоцитов, вызванное арахидоновой кислотой, менее чем на 60% от исходного значения. Этот метод оценки эффективности АСК в настоящее время считается наиболее специфичным, так как позволяет напрямую изучать уровень агрегационной активности тромбоцитов.

В этих случаях речь шла о ложной, а не об истинной (генетически обусловленной) резистентности. Это было выявлено путем проведения всем пациентам с неполным эффектом препарата теста агрегации *in vitro*. Добавление АСК к образцам крови *in vitro* позволило снизить агрегацию тромбоцитов у всех пациентов с резистентностью, а значит, недостаточный ответ на терапию АСК был связан именно с фармакокинетикой кишечнорастворимой формы [15].

Таким образом, результаты проведенного исследования свидетельствуют о низкой распространенности истинной резистентности к АСК. Основные причины резистентности – это особенности фармакокинетики и более низкая биодоступность кишечнорастворимых форм. При этом обычные формы АСК обладают более предсказуемым эффектом и низкой частотой ложной резистентности, чем кишечнорастворимые.

Список литературы

- Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy-III: reduction in venous thrombosis and pulmonary embolism by antiplatelet prophylaxis among surgical and medical patients. Antiplatelet Trialists' Collaboration // Br. Med. J. 1994. V. 308. P. 235.
- Antithrombotic Trialists' Collaboration // Br. Med. J. 2002. V. 324. P. 71.
- Patrono C. et al. // N. Engl. J. Med. 2005. V. 353. P. 2373.
- Baigent C. et al. // Lancet. 2009. V. 373. P. 1849.
- Schwartz K.A. et al. // Am. J. Cardiol. 2005. V. 95. P. 973.
- Webster S.E. et al. // J. Vasc. Surg. 2004. V. 40. P. 463.
- Faraday N. et al. // Circulation. 2007. V. 115. P. 2490.
- Catella-Lawson F. et al. // N. Engl. J. Med. 2001. V. 345. P. 1809.
- Capone M.L. et al. // J. Am. Coll. Cardiol. 2005. V. 45. P. 1295.
- Hankey G., Eikelboom J. // Lancet. 2006. V. 367. P. 606.
- Pamukcu B. // J. Thromb. Thrombolysis. 2006. V. 23. P. 213.
- Helgason C. et al. // Stroke. 1994. V. 25. P. 2331.
- Lawson J.A. et al. // Anal. Biochem. 1986. V. 155. P. 198.
- Eikelboom J. et al. // Circulation. 2002. V. 105. P. 1650.
- Grosser T. et al. // Circulation. 2013. V. 127. P. 377.
- Awtry E., Loscalzo J. // Circulation. 2000. V. 101. P. 1206.
- Sagar K., Smyth M. // J. Pharm. Biomed. Anal. 1999. V. 21. P. 383.
- Maree A. et al. // J. Am. Coll. Cardiol. 2005. V. 47. P. 1258.