

РЕЗИСТЕНТНОСТЬ К АНТИТРОМБОЦИТАРНЫМ ПРЕПАРАТАМ У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА И ОБЛИТЕРИРУЮЩИМ АТЕРОСКЛЕРОЗОМ АРТЕРИЙ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ В СОЧЕТАНИИ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА

Е.В. Горячева*, А.Е. Удовиченко, В.А. Сулимов, Н.В. Лаврищева, М.А. Сурикова, Т.Н. Грачева

Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова, 119991 Москва, ул. Б. Пироговская, д.6

Резистентность к антитромбоцитарным препаратам у больных ишемической болезнью сердца и облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа

Е.В. Горячева*, А.Е. Удовиченко, В.А. Сулимов, Н.В. Лаврищева, М.А. Сурикова, Т.Н. Грачева
Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова, 119991 Москва, ул. Б. Пироговская, д.6

Цель. Изучить частоту резистентности к ацетилсалициловой кислоте (АСК) и клопидогрелю и клинические исходы у больных атеросклерозом и сахарным диабетом (СД) 2-го типа.

Материал и методы. В исследование включены 154 пациента, которые были разделены на 2 группы. В I группу включены 100 больных (47 мужчин, 53 женщины; возраст $66,4 \pm 7,8$ лет), страдающих ишемической болезнью сердца (ИБС) в форме стенокардии напряжения I-III функционального класса и постинфарктного кардиосклероза. Во II группу включено 54 пациента (38 мужчин, 16 женщин; возраст $64,1 \pm 10,2$ лет), страдающих ИБС в сочетании с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей. Агрегацию тромбоцитов исследовали методом Борна (индукторы агрегации тромбоцитов - арахидоновая кислота и АДФ). Критерием резистентности к АСК являлся уровень агрегации $\geq 20\%$ после индукции арахидоновой кислотой. При снижении агрегации $< 10\%$, $10-29\%$, и $\geq 30\%$ пациентов рассматривали как резистентных, «частично резистентных» и чувствительных к терапии клопидогрелем, соответственно.

Результаты. У больных СД 2-го типа частота возникновения резистентности к АСК и клопидогрелю достоверно больше, чем у пациентов без СД (48% по сравнению с 16%, соответственно, $p=0,003$ в I группе; 42% по сравнению с 7%, соответственно, $p=0,007$ во II группе).

Заключение. Резистентность к антиагрегантам выявляется достоверно чаще у больных СД и может быть связана с повышенным риском сердечно-сосудистых осложнений.

Ключевые слова: резистентность к ацетилсалициловой кислоте, резистентность к клопидогрелю, агрегация тромбоцитов, ишемическая болезнь сердца.
РФК 2009;3:51-54

Antiplatelet drugs resistance in patients with ischemic heart disease and obliterative atherosclerosis of lower limb arteries associated with diabetes mellitus type 2

E.V.Goryacheva*, A.E.Udovichenko., V.A.Sulimov, N.V.Lavrisheva, M.A.Surikova, T.N.Gracheva
Moscow Medical Academy named after I. M. Setchenov, Bolshaya Pirogovskaya ul. 6, Moscow, 119991 Russia

Aim. To study a rate of resistance to acetylsalicylic acid (ASA) and clopidogrel and clinical outcomes in patients with atherosclerosis and diabetes mellitus type 2 (DM2).

Material and methods. 154 patients were involved in the study and split into two groups. 100 patients (47 men, 53 women; aged $66,4 \pm 7,8$ y.o.) with ischemic heart disease (IHD) (which was presented by angina pectoris, class I-III, or myocardial infarction history) were included into the first group (G1). Other 54 patients (38 men, 16 women; aged $64,1 \pm 10,2$ y.o.) with IHD associated with obliterative atherosclerosis of lower limb were included into the 2nd group (G2). Platelet aggregation was evaluated by Born's method (inducers of platelet aggregation were arachidonic acid and ADP). Reduction of platelet aggregation $\geq 20\%$ after arachidonic acid induction was considered as criterion of resistance to ASA. Patients were considered as resistant, partly resistant and sensitive to clopidogrel if platelet aggregation reduced on $< 10\%$, $10-29\%$, and $\geq 30\%$ respectively.

Results. Rate of ASA and clopidogrel resistance in patients with DM2 was significantly higher than these in patients without DM2 (48% vs 16% respectively, $p=0,003$ in G1; 42% vs 7% respectively, $p=0,007$ in G2).

Conclusion. Resistance to antiplatelet drugs is observed more often in patients with DM2 and can result in increased risk of cardiovascular complications.

Key words: acetylsalicylic acid resistance, clopidogrel resistance, platelet aggregation, ischemic heart disease.

Rational Pharmacother. Card. 2009;3:51-54

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): jane_goryacheva@mail.ru

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) является в настоящее время наиболее распространенным сердечно-сосудистым заболеванием; смертность от различных форм ИБС в настоящее время уносит более 7 миллионов жизней ежегодно. Самая частая форма ИБС — стенокардия напряжения, — которая не является самостоятельной причиной смерти, тем не менее, существенно снижает качество жизни. Облитерирующий атеросклероз артерий нижних конечностей (ОААНК), по данным ВОЗ, также достаточно распространенное заболевание, нередко приводящее к инвалидизации. Таким образом, атеросклероз в настоящее время признан од-

ной из важнейших медицинских проблем.

Показано, что в основе прогрессирования атеросклероза и возникновения его наиболее грозных осложнений лежит общий анатомический субстрат в виде поврежденной атеросклеротической бляшки с разрывами ее поверхности и формированием внутрисосудистого тромбоза (атеротромбоз) [1-3]. Тесная взаимосвязь процессов атерогенеза и тромбообразования делает патогенетически оправданным проведение долговременной антитромботической терапии с целью вторичной профилактики сердечно-сосудистых осложнений. Известно, что тромбоциты первыми реаги-

руют на разрыв атеросклеротической бляшки и составляют основу для формирования артериального тромба. Таким образом, ведущая роль в профилактике осложнений атеросклероза принадлежит препаратам, ингибирующим функцию тромбоцитов.

По данным зарубежных авторов, от 5 до 40% пациентов, принимающих ацетилсалициловую кислоту (АСК) и клопидогрель, резистентны либо частично резистентны к их действию [4]. Такая вариабельность данных зависит от используемых методов оценки и изучаемой популяции. Согласно данным мета-анализа современных исследований, пациенты с установленной лабораторной аспиринорезистентностью имеют приблизительно 4-кратное увеличение риска неблагоприятных фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых, цереброваскулярных и сосудистых событий в сравнении с аспириночувствительными больными [5]. При сахарном диабете (СД) наблюдается увеличение реактивности тромбоцитов и снижение их чувствительности к АСК и клопидогрелю, вследствие чего возрастает риск тромботических осложнений.

Цель работы – изучить частоту резистентности к АСК и клопидогрелю и клинические исходы при СД 2-го типа.

Материал и методы

В исследование включены 154 пациента, которые были разделены на 2 группы. Группу I составили 100 пациентов (47 мужчин, 53 женщины) в возрасте от 54 до 82 лет (средний возраст – $66,35 \pm 7,83$). Пациенты этой группы имели различные варианты ИБС (стенокардия I-III ФК, постинфарктный кардиосклероз). Группу II составили 54 пациента (38 мужчин, 16 женщин) в возрасте от 60 до 85 лет (средний возраст – $64,14 \pm 10,19$), страдающие ИБС в сочетании с ОААНК.

Пациенты находились на обследовании и лечении в клинике факультетской терапии и интервенционной кардиологии и в клинике эндокринологии Московской медицинской академии им. И. М. Сеченова в период с ноября 2006 г. по февраль 2008 г.

Все пациенты ($n=154$) получали кишечнорастворимую форму АСК 100 мг/сут (Тромбо АСС). В случае, если пациенты ранее не получали препараты ацетилсалициловой кислоты, они назначались при поступлении. При выявлении резистентности к АСК доза препарата увеличивалась до 300 мг/с. Если резистентность не была преодолена, АСК заменяли на клопидогрель 75 мг/сут (Плавикс). Клопидогрель получали 12 человек в группе I и 8 в группе II. Также все пациенты получали комплексную терапию основного заболевания: статины, β -адреноблокаторы, ингибиторы АПФ. Большинство пациентов получало нитраты, а определенная часть – диуретики и антагонисты кальция, сосудистая терапия при поражении артерий

нижних конечностей (пентоксифиллин 100 мг, вазопростан и т.п.).

Период наблюдения за больными составил 1 год.

Конечными точками исследования были следующие сердечно-сосудистые события: острый инфаркт миокарда (ОИМ), острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК), сердечно-сосудистая смерть, доказанный тромбоз артерий нижних конечностей, малая и большая ампутация нижних конечностей, нестабильная стенокардия, добавление к терапии антиагрегантами антикоагулянтов, экстренное стентирование или экстренная баллонная ангиопластика коронарных артерий, любая экстренная операция на артериях нижних конечностей.

Характеристика больных, включенных в исследование, представлена в табл. 1. Сахарным диабетом страдали 27 (27%) человек в группе I и 26 (48%) человек в группе II. Пациентов с сахарным диабетом оказалось достоверно больше в группе больных с сочетанием ИБС и ОААНК ($p=0,01$). Пациентам, у которых в анамнезе не было ОААНК, оценивали лодыжечно-плечевой индекс (ЛПИ). При ЛПИ $<0,9$ проводилось ультразвуковое доплеровское исследование артерий нижних конечностей (УЗДГ). На основании клинической картины и данных УЗДГ (снижение скорости кровотока, стенозы) диагностировали ОААНК и классифицировали по Фонтейну-Покровскому.

Агрегацию тромбоцитов исследовали турбидиметрическим методом Борна, основанным на регистрации изменений светопропускания обогащенной тромбоцитами плазмы. Агрегация тромбоцитов как на фоне терапии АСК, так и при терапии клопидогрелем определялась при поступлении, через 7 дней, через 1 месяц приема препарата.

Критерием резистентности к АСК являлся уровень агрегации $\geq 20\%$ после индукции арахидоновой кислотой в концентрации 0,5 мг/мл. Критерий резистентности к клопидогрелю – снижение агрегации тромбоцитов на фоне индукции 5 мкмоль/л АДФ по отношению к исходному значению в процентах, т.е. по формуле:

$$\frac{AT_{исх.} - AT_{врем.}}{AT_{исх.}} \times 100\%, \quad \text{где}$$

$AT_{исх.}$ – исходная агрегация тромбоцитов, $AT_{врем.}$ – агрегация тромбоцитов через определенное время (на 7, 30 сутки) после первичного определения агрегации тромбоцитов (которое соответствует времени, прошедшему с начала терапии клопидогрелем). При снижении агрегации $<10\%$, $10-29\%$, и $\geq 30\%$ пациентов рассматривали как резистентных, частично резистентных и чувствительных к терапии клопидогрелем, соответственно.

Таблица 1. Клиническая и демографическая характеристика больных I и II групп

Характеристика	I группа (n=100)	II группа (n=54)
Возраст, лет (M±m)	66,4±7,8	64,1±10,2
Мужчины, n (%)	47 (47)	38 (70)*
Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	30 (30)	19 (35)
Стенокардия I-II ФК, n (%)	50 (50)	28 (52)
Стенокардия III ФК, n (%)	20 (20)	10 (18)
Курение, n (%)	24 (24)	36 (67)**
ЛПНП < 0,9, n (%)	0	40 (100)**
ОААНК I ст ^a , n	0	28**
ОААНК II ст ^a , n	0	14**
ОААНК III ст ^a , n	0	10**
ОААНК IV ст ^a , n	0	2**
Предшествующая терапия АСК, n (%)	69 (69)	41 (76)
Сахарный диабет, n (%)	27 (27)	26 (48)*
Артериальная гипертензия, n (%)	93 (93)	44 (81)
Ожирение (I, II, III степени)	41 (41)	19 (35)
Гиперлипидемия, n (%)	58 (58)	35 (65)

a – классификация по Фонтейну-Покровскому; * - p<0,01; ** - p<0,001

Таблица 2. Зависимость уровня гликозилированного гемоглобина от частоты резистентности к антиагрегантам

Пациенты	Нормальный уровень HbA _{1c} (3-6%)	Повышенный уровень HbA _{1c} (>6%)	p
I группа больных, n (%)	8 (30)	19 (70)	0,4
II группа больных, n (%)	5 (19)	21 (81)	0,3
Все пациенты, резистентные к АСК, n (%)	3 (12,5)	21 (87,5)	0,2
Все пациенты, резистентные к клопидогрелю, n (%)	0	3 (100)	0,2

Статистический анализ проводили с использованием программ SPSS 11.5 и Biostat. Непрерывные величины представлены как средние значения ± стандартное отклонение. Сравнение между двумя зависимыми выборками проводилось с помощью теста Вилкоксона, для сравнения двух независимых выборок использовался тест Манна-Уитни. Сравнение дискретных величин осуществлялось с использованием критерия хи-квадрат. Для оценки степени взаимосвязи показателей использовался корреляционный анализ. Различия считались статистически достоверными при p<0,05.

Результаты и обсуждение

При определении агрегации тромбоцитов, индуцированной арахидоновой кислотой, на фоне хронического приема 100 мг АСК при поступлении, на 7-й день, через 1 месяц значения агрегации меня-

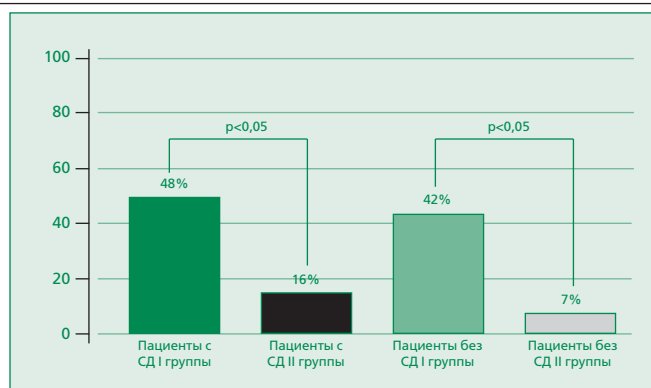


Рисунок. Частота резистентности к АСК у больных с сахарным диабетом 2-го типа

лись незначительно (p>0,05). При определении агрегации тромбоцитов, индуцированной арахидоновой кислотой, пациентам, начавшим принимать АСК впервые, значения агрегации достоверно снижались на 7-й день (p<0,05). В дальнейшем значения агрегации менялись незначительно (p>0,05). Резистентность к терапии АСК выявлена у 25 больных (25 %) в группе I, и у 13 (24%) – в группе II (p=0,9). Таким образом, частота возникновения резистентности к АСК в обеих группах достоверно не различалась.

Трем пациентам (8%) из обеих групп удалось преодолеть лабораторную резистентность при увеличении дозы АСК до 300 мг/сут.

В дальнейшем части пациентов (12 и 8, соответственно) из обеих групп назначался клопидогрель в дозе 75 мг/сут, у остальных пациентов (11 и 4, соответственно, – контрольная группа) продолжалась терапия АСК в дозе 100 мг/сут.

При определении агрегации тромбоцитов у пациентов, леченных клопидогрелем, значения агрегации достоверно снижались на 7-й день (p<0,05). Резистентность в этом случае выявлена у 2 (16,6%) человек в группе I, и у 1 (12,5%) пациента в группе II. Частота развития резистентности к клопидогрелю в обеих группах достоверно не различалась (p=0,7).

Выявлена достоверная связь между резистентностью к АСК и сахарным диабетом. У пациентов с наличием СД (n=27 в группе I; n=26 в группе II) частота резистентности была значительно выше (n=13 в группе I; n=11 в группе II) по сравнению с больными без СД (48% по сравнению с 16%, соответственно, в группе I, p=0,003; 42% по сравнению с 7%, соответственно, в группе II, p=0,007) (рис. 1).

Все 3 пациента (2 в группе I и 1 в группе II – 100%), резистентные к клопидогрелю, страдали сахарным диабетом 2-го типа. Статистический анализ не проводился из-за малого количества больных.

Все пациенты, страдающие сахарным диабетом, получали сахароснижающую терапию. Степень компенсации диабетом определялась на основании уровня гли-

козилированного гемоглобина (HbA_{1c}). При анализе взаимосвязи между декомпенсацией сахарного диабета и наличием резистентности к антиагрегантным препаратам были получены следующие результаты (табл. 2). Пациентов, резистентных к АСК, было больше в группе больных с повышенным уровнем гликозилированного гемоглобина, однако эти данные статистически недостоверны, возможно, из-за малого количества наблюдений. Таким образом, не получена взаимосвязь между наличием резистентности к АСК и клопидогрелю при декомпенсации сахарного диабета.

Среди 38 пациентов ($n=25$ в I группе, $n=13$ во II группе), резистентных к терапии АСК, 24 пациента ($n=13$ в I группе, $n=11$ во II группе) страдали сахарным диабетом. У 3 пациентов резистентность к терапии АСК была преодолена путем увеличения дозы препарата до 300 мг/сут., а 20 пациентам АСК была заменена на 75 мг клопидогреля. При этом 15 пациентов ($n=11$ в I группе, $n=4$ во II группе) остались на хроническом приеме 100 мг АСК. 8 из них (53%) страдали сахарным диабетом 2-го типа. Кроме того, все 3 пациента, резистентные к терапии клопидогрелем, также страдали СД 2-го типа.

Среди 18-ти пациентов, резистентных к терапии антиагрегантами, выявлено 4 серьезных сердечно-сосудистых события (22%), все они (100%) страдали СД 2-го типа. Среди 136 аспириночувствительных пациентов выявлено 3 сердечно-сосудистых события (2,2%) $p=0,004$. У одного из них (33%) — СД 2-го типа.

В нашем исследовании среди больных с наличием стабильных форм ишемической болезни сердца частота резистентности к АСК составила 25%, к клопидогрелю — 16,6%, среди больных с сочетанием ИБС с атеросклерозом нижних конечностей — 22,5%, к клопидогрелю — 15,5% ($p>0,05$). Имеются данные о более высокой частоте резистентности к АСК и клопидогрелю у больных ИБС и сахарным диабетом [6]. В нашем

исследовании у больных ИБС и сахарным диабетом частота резистентности к АСК достигла 48%, у больных с сочетанием ИБС, атеросклероза нижних конечностей и сахарного диабета — 42%.

Согласно данным литературы, все пациенты с атеросклерозом имеют значительно более высокий риск смерти, острых коронарных синдромов, необходимости сосудистых интервенционных вмешательств и cerebrovasкулярных событий [7]. В нашем исследовании за время наблюдения в течение 1 года в группе пациентов, резистентных к терапии АСК, выявлено 4 серьезных сердечно-сосудистых события (22%), все они страдают СД 2-го типа. Несмотря на небольшое количество наблюдений, выявляется отчетливое увеличение риска тяжелых сердечно-сосудистых событий у пациентов с резистентностью к АСК на фоне сахарного диабета.

Заключение

Таким образом, локализация и распространение атеросклероза не влияет на частоту возникновения резистентности к АСК и составляет 25% у пациентов со стабильными формами ИБС и 24% — с сочетанием стабильных форм ИБС и атеросклероза артерий нижних конечностей. Одним из факторов, достоверно повышающих вероятность развития резистентности к АСК, является сахарный диабет. У пациентов со стабильными формами ИБС в сочетании с сахарным диабетом частота резистентности к АСК составляет 48%. У пациентов со стабильными формами ИБС и атеросклерозом артерий нижних конечностей в сочетании с сахарным диабетом частота резистентности к АСК — 42%. Наличие резистентности к АСК и наличие сопутствующего сахарного диабета 2-го типа достоверно повышает риск серьезных сердечно-сосудистых осложнений у больных с хроническими формами ИБС и атеросклерозом артерий нижних конечностей.

Литература

1. Davies M.J., Bland J.M., Hangartner J.R. et al. Factors influencing the presence or absence of acute coronary artery thrombi in sudden ischemic death. *Eur Heart J* 1989;10(3):203–8.
2. Falk E. Plaque rupture with severe pre-existing stenosis precipitating coronary thrombosis. Characteristics of coronary atherosclerotic plaques underlying fatal occlusive thrombi. *Br Heart J* 1983;50(2):127–34.
3. Fuster V., Fallon J.T., Badimon J.J., Nemerson Y. The unstable atherosclerotic plaque: clinical significance and therapeutic intervention. *Thromb Hemost* 1997;78(1):247–55.
4. Steinhubl S.R., Berger P.B., Mann J.T. 3rd et al. CREDO Investigators. Clopidogrel for the reduction of events during observation. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002;288(19):2411–20.
5. Gum P.A., Kottke-Marchant K., Welsh P.A. et al. A prospective, blinded determination of the natural history of aspirin resistance among stable patients with cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol* 2003;41(6):961–5.
6. Cattaneo M. Aspirin and clopidogrel: efficacy, safety, and the issue of drug resistance. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004;24(11):1980–7.
7. Krasopoulos G., Brister S.J., Beattie W.S., Buchanan M.R. Aspirin "resistance" and risk of cardiovascular morbidity: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2008;336(7637):195–8.