

РЕЗИСТЕНТНОСТЬ К АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВОЙ КИСЛОТЕ И ЧАСТОТА РАЗВИТИЯ ТРОМБОТИЧЕСКИХ СОБЫТИЙ У БОЛЬНЫХ СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИЕЙ

Н.Ф. Пучиньян, Н.В. Фурман, П.Я. Довгалецкий

Саратовский научно-исследовательский институт кардиологии Росздрава

Резистентность к ацетилсалициловой кислоте и частота развития тромботических событий у больных стабильной стенокардией

Н.Ф. Пучиньян, Н.В. Фурман, П.Я. Довгалецкий

Саратовский научно-исследовательский институт кардиологии Росздрава

Цель. Оценить частоту атеротромботических осложнений в зависимости от чувствительности тромбоцитов к ацетилсалициловой кислоте (АСК) у больных стабильной стенокардией.

Методы исследования. 96 больных стенокардией напряжения II-III функционального класса получали в составе комплексной терапии АСК в дозе 125 мг/сут с целью профилактики атеротромботических осложнений. Способность тромбоцитов к агрегации оценивали с помощью лазерного агрегометра. Резистентность к АСК констатировали, если на фоне приема АСК суммирующий индекс агрегации тромбоцитов (при стимуляции 5 мкмоль/л АДФ) сохранялся на уровне 50-70%. Атеротромботические осложнения (сердечно-сосудистая смерть, инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия, инсульт) регистрировали в течение 24-36 мес.

Результаты. Резистентность к АСК выявлена у 24% больных. Атеротромботические осложнения при резистентности к АСК зарегистрированы у 66% больных (у 14 из 21 больного отмечен инфаркт миокарда или нестабильная стенокардия), а при чувствительности к АСК у 27% (у 19 из 70 больных отмечен инфаркт или нестабильная стенокардия). Резистентность к АСК была также связана с большей частотой тромбоза установленных стентов или аорто-коронарных шунтов.

Заключение. Недостаточное ингибирование АСК агрегации тромбоцитов у больных стабильной стенокардией ассоциируется с увеличением в 2,45 раза риска атеротромботических осложнений и более высокой частотой тромбоза аорто-коронарных шунтов или стентов.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, ацетилсалициловая кислота, антиагрегантная терапия, резистентность, функциональная активность тромбоцитов.

РФК 2007;4:11-14

Resistance to acetylsalicylic acid and prevalence of thrombosis in patients with stable angina

N.F. Puchinyan, N.V. Furman, P.Ya. Dovgalevskiy

Saratov research institute of cardiology of Roszdrav

Aim. To estimate the prevalence of atherothrombotic complications depending on platelet sensitivity to acetylsalicylic acids (ASA) in patients with stable angina.

Material and methods. 96 patients with stable angina of II-III functional classes received basic therapy included ASA (125 mg daily) to prevent atherothrombotic complications. Platelet ability to aggregation was assessed with laser aggregometer. Resistance to ASA was determined, if cumulative index of platelet aggregation (after stimulation with ADF, 5 μ mol/l) remain on the level of 50-70% in spite of ASA. Atherothrombotic complications (cardiovascular death, myocardial infarction, unstable angina, cerebral stroke) were registered during 24-36 months.

Results. Resistance to ASA was detected in 24% of patients. Atherothrombotic complications were registered in 66% of patients with ASA resistance (myocardial infarction or unstable angina were observed in 14 patients of 21 ones) and in 27% of patients with sensitivity to ASA (myocardial infarction or unstable angina were observed in 19 of 70 ones). Besides, resistance to ASA was associated with high rate of thrombosis of installed stents or coronary artery bypasses.

Conclusion. In patients with unstable angina insufficient inhibition of platelet aggregation with ASA is associated with 2, 45 times increase in risk of atherothrombotic complications and higher rate of thrombosis of installed stents or coronary artery bypasses.

Key words: ischemic heart disease, acetylsalicylic acid, antiplatelet therapy, resistance, platelet functional activity.

Rational Pharmacother. Card. 2007;4:11-14

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) – главная причина смертности в современном мире. Смертность больных ИБС составляет около 2% в год, еще у 2-3% больных ежегодно возникает нефатальный инфаркт миокарда [1]. В основе возникновения наиболее значимых и серьезных осложнений ИБС (коронарная смерть, инфаркт миокарда, эпизоды нестабильной стенокардии) лежит процесс атеротромбоза, характеризующийся внезапным повреждением атеросклеротической бляшки, ведущим к активации тромбоцитов и образованию внутрисосудистого тромба [2].

Ацетилсалициловая кислота (АСК) – один из наиболее широко используемых антиагрегантных препаратов, предупреждающих развитие повторного инфарк-

та миокарда (ИМ), инсульта, внезапной коронарной смерти у больных ИБС [3]. Однако у ряда пациентов терапия АСК оказывается неэффективной. Развитие повторных тромботических осложнений на фоне терапии АСК – резистентность к АСК – независимый предиктор высокого коронарного риска. Имеются разноречивые сведения о распространении резистентности к АСК, которая, по некоторым данным, составляет от 5 до 48% [4-7].

В литературе обсуждается ряд возможных причин этого явления: низкая приверженность лечению, особенности функционального состояния тромбоцитов, генетически обусловленная изменчивость рецепторов тромбоцитов и др. [8-17]. Для определения вероятно-

сти повторных тромботических осложнений, обусловленных резистентностью к АСК, предложено использовать различные методики, основанные на определении функциональной активности тромбоцитов [4-6, 8].

Несмотря на полученные результаты, признается необходимость продолжения исследований, включающих достаточное количество обследуемых, для оценки распространенности резистентности к АСК в популяции и решения вопроса о прогностической значимости этого явления, выявления механизмов, лежащих в основе его развития [7].

Цель исследования: оценить частоту выявляемой на основе лабораторной диагностики резистентности к АСК и повторных тромботических событий у больных стабильной стенокардией.

Материал и методы

Под наблюдением находилось 96 пациентов – 18 женщин (19%) и 78 мужчин (81%) с документально подтвержденной ИБС, стенокардией напряжения II-III функционального класса по Канадской классификации; у 46 больных (48%) в анамнезе был ИМ. Средний возраст обследованных составил 51 ± 9 лет.

Критерии включения в исследование: стенокардия напряжения II-III ФК; положительные результаты пробы с физической нагрузкой (тредмил-тест), значимое поражение коронарных артерий (стеноз $\geq 50\%$ ствола левой коронарной артерии и/или стеноз $\geq 70\%$ другой локализации), выявленное при коронароангиографии, перенесенный ИМ или ранее проведенная реваскуляризация миокарда и прием АСК в дозе от 75 до 125 мг/сут в течение не менее 7 сут.

Критерии исключения: прием тиенопиридинов (клопидогреля, тиклопидина) или нестероидных противовоспалительных препаратов, антикоагулянтная терапия нефракционированными или низкомолекулярными гепаринами в последние 24 ч, большие и малые хирургические вмешательства в течение предшествовавшей 1 нед, злокачественные парапротеинемии, семейные или индивидуальные случаи нарушения свертываемости крови, содержание тромбоцитов $\leq 150 \cdot 10^3$ /мкл или $\geq 450 \cdot 10^3$ /мкл, миелопролиферативные заболевания или случаи гепарининдуцированной тромбоцитопении. Период наблюдения составил 24-36 мес (в среднем 28 ± 5 мес).

В качестве анализируемых конечных точек были выбраны случаи повторных тромботических событий: сердечно-сосудистая смерть, ИМ, эпизоды нестабильной стенокардии (НС), мозговой инсульт (МИ).

Приверженность лечению (compliance) определяли путем расспроса пациентов о режиме приема рекомендованных препаратов (в том числе и АСК). Из исследования исключались больные, не придерживавшиеся назначенной терапии, прекращавшие прием АСК бо-

лее чем на 1 мес в году, перешедшие на прием других антитромбоцитарных препаратов (всего исключено из анализа 5 человек).

У всех пациентов, включенных в исследование, брали образцы крови для изучения функциональной активности тромбоцитов. Последний прием АСК был в интервале 24-1 ч перед взятием крови. Образцы крови при комнатной температуре обрабатывали в течение 1 ч после забора. Определение степени агрегационной активности тромбоцитов производилось на лазерном агрегометре «Биола» (Россия). Агрегация тромбоцитов определялась оптическим способом (по изменению пропускающей способности при добавлении агонистов агрегации). В качестве агониста использовалась АДФ динатриевая соль (ММ= 471,2) 5,0 мкмоль/л.

Наличие резистентности к АСК констатировали в случае сохранения на фоне приема АСК суммирующего индекса агрегации тромбоцитов (при стимуляции АДФ в концентрации 5 мкмоль/л) на уровне 50-70%.

Кроме агрегационных свойств тромбоцитов, определялись протромбиновый индекс, активированное частичное тромбиновое время (АЧТВ), уровень фибриногена и активность антитромбина III, проводился общий анализ крови.

Статистический анализ данных проводили с использованием пакета Microsoft Excel. Для оценки различий частот в двух независимых группах обследуемых использовали точный критерий Фишера (двусторонний тест). Результаты представлены в виде среднего значения \pm стандартное отклонение ($M \pm \sigma$). Уровень значимости p принимался не более 5%.

Результаты

Частота резистентности к АСК в данной выборке пациентов составила 24% (73 человека были чувствительны к АСК, у 24 выявлена резистентность).

Таким образом, все пациенты были разделены на 2 группы в соответствии с показателями индуцированной агрегации тромбоцитов: 1-я группа (23 человека – 19 мужчин и 4 женщины) с резистентностью к АСК (суммарный индекс агрегации $\geq 50\%$), 2-я группа (73 человека – 59 мужчин и 14 женщин) – с сохраненной чувствительностью к АСК (суммарный индекс агрегации $< 50\%$). Из-за низкой приверженности лечению из конечного анализа были исключены 2 пациента (мужчина и женщина) из 1-й группы и 3 (мужчина и две женщины) из 2-й группы. Общая характеристика больных, включенных в анализ, представлена в табл. 1.

По клинической картине заболевания, наличию факторов риска, тяжести поражения коронарных артерий, показателей биохимического и общего анализа крови, содержанию фибриногена и активности антитромбина III, проводимой терапии (бета-блокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ста-

Таблица 1. Общая характеристика больных, включенных в анализ (n=91)

Показатель	
Возраст, лет (M±σ)	50,5±9
Число мужчин/женщин, n	76/15
Курение, n (%)	32 (35,2)
Ожирение, n (%)	10 (11)
Сахарный диабет, n (%)	7 (7,7)
Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	46 (51)

тины) группы были сопоставимы (табл. 2).

Средняя величина индекса индуцированной агрегации тромбоцитов в 1-й группе составила 60%, во 2-й – 27% (p<0,05) (табл. 3).

При анализе агрегатограмм удалось установить, что у пациентов с резистентностью к АСК сохраняется способность к полной необратимой агрегации тромбоцитов в присутствии агонистов агрегации. В то же время

Таблица 2. Клиническая характеристика обследуемых пациентов по группам (n=91)

Показатель	1-я группа (n=21)	2-я группа (n=70)
Возраст, лет	52,3±9	50±10
Число мужчин/женщин, n	18/3	58/12
Курение, n	6	26
Сахарный диабет, n	1	6
ИМ, мозговой инсульт в анамнезе, n	6	38
Поражение коронарных артерий	14	42
– 1 сосуда	3	17
– 2 сосудов	5	7
– 3 сосудов	6	18
– гемодинамически значимое	10	25
Лабораторные показатели		
Тромбоциты, тыс/мкл	276±94	257±77
Глюкоза крови, ммоль/л	4,9±0,74	4,7±0,64
Общий холестерин, мг%	179±33	196±34
Триглицериды, мг%	102±17	100±22
Креатинин, мг%	0,78±0,06	0,76±0,05
Протромбиновый индекс, %	98,5±12,1	97,9±7,9
Активированное частичное тромбопластиновое время, с	28,4±5,3	30±7,3
Фибриноген, г/л	3,13±0,82	3,47±0,77
Активность антитромбина III, %	100±6,4	100±4,2
Проводимая терапия		
Статины	9 (42,85%)	30 (42,85%)
β-блокаторы	20 (95,2%)	64 (91,4%)
Ингибиторы АПФ	10 (47,6%)	34 (48,6%)

при эффективности АСК наблюдалась неполная или даже обратимая агрегация тромбоцитов (см. табл. 3).

Частота тромботических событий (ИМ или НС) за период наблюдения составила в 1-й группе 66,7% (из 21 человека у 14; у 6 ИМ, у 8 НС) (табл. 4). Из 10 пациентов данной группы, подвергшихся оперативному лечению (аорто-коронарному шунтированию, коронарному стентированию) по поводу гемодинамически значимого поражения коронарных сосудов, 2 пациента в течение 12 мес обратились в клинику по поводу ухудшения качества жизни; при проведении повторной коронароангиографии был выявлен тромбоз шунтов и установленных стентов.

Во 2-й группе 11 больных перенесли ИМ и у 8 были отмечены эпизоды НС (частота тромботических событий – 27%, или 19 из 70 человек). Ретромбоз в течение 12 мес после оперативного лечения был выявлен у 2 из 25 пациентов (см. табл. 4).

Обсуждение

Наличие резистентности к АСК, определенной по данным лабораторных тестов (в нашем случае – уровню агрегации тромбоцитов в присутствии агониста АДФ) у пациентов со стабильной стенокардией напряжения, по-видимому, является независимым предиктором развития повторных тромботических событий, что согласуется с данными литературы [4-8].

Использование нами в качестве агониста динамической соли АДФ в конечной концентрации 5,0 мкмоль/л было основано на рекомендациях Британской рабочей группы по гемостазу и тромбозам [18]. В ранее проведенных исследованиях предлагается использование различных индукторов агрегации (АДФ,

Таблица 3. Показатели функциональной активности тромбоцитов в исследуемых группах

Показатель	1-я группа	2-я группа	p
Спонтанная агрегация, %	0,4±0,3	0,7±0,8	n/d
Агрегация, индуцированная АДФ в концентрации 5 мкмоль/л, %	60±11	27±12	<0,05
Тип агрегации			
обратимая	–	+	
необратимая	+	–	

Таблица 4. Частота тромботических событий за период наблюдения среди обследованных больных

Событие	1-я группа	2-я группа	p
Повторный инфаркт миокарда	6 (29%)	11 (16%)	0,156
Нестабильная стенокардия	8 (38%)	8 (11%)	0,009
Тромбоз установленных стентов/шунтов	2 (20%)	2 (8%)	0,226

адреналин, коллаген, арахидоновая кислота и т.д.) в разных концентрациях [7]. В частности, довольно аргументированно указывается [19], что показатели АДФ-индуцированной агрегации могут быть более специфичными для контроля антиагрегантного эффекта препаратов группы тиенопиридинов (клопидогрель). Как известно, клопидогрель проявляет антиагрегантный эффект, блокируя тромбоцитарные рецепторы к АДФ. В этом случае сохранение высоких цифр АДФ-индуцированной агрегации свидетельствует о неэффективности терапии препаратами данной группы.

Данные работы В.И. Волкова и соавт. [19] основываются на применении высоких доз агрегирующих агентов (порядка 10 мкмоль/л). При использовании высоких доз агонистов показатели индуцированной агрегации характеризуются максимальными цифрами и отражают максимально возможную степень агрегации. Полученные показатели, к сожалению, не позволяют судить о чувствительности тромбоцитов к индукторам агрегации *in vivo* и в большей степени коррелируют с концентрациями агонистов *in vitro*. В то же время само понятие резистентности к АСК подразумевает более высокую чувствительность тромбоцитов к агонистам агрегации, выделяющимся при дестабилизации атеросклеротической бляшки и повреждении сосудистой стенки.

При использовании низких концентраций агонистов определяется то их минимальное пороговое значение,

на которое реагируют исследуемые тромбоциты. Чем этот порог ниже, тем меньше антиагрегационный потенциал системы гемостаза [20]. При использовании низких концентраций становится возможной раздельная регистрация первой и второй волн агрегации. Первая волна отражает чувствительность тромбоцитов к внешним индукторам агрегации, вторая же оценивает реакцию высвобождения эндогенных стимуляторов процесса – компонентов плотных α -гранул тромбоцитов, образование тромбксана A_2 . Использование низких концентраций предъясняет повышенные требования к чувствительности используемых анализаторов агрегации и квалификации их операторов.

Выводы

1. Недостаточное ингибирование АСК агрегации тромбоцитов у больных стабильной стенокардией, по данным анализа агрегации в присутствии АДФ в концентрации 5 мкмоль/л, сопровождается повышением риска ИМ и эпизодов НС (относительный риск 2,45; 95% ДИ 1,98-2,96).

2. Частота резистентности к АСК, определенной как сохраняющаяся способность тромбоцитов к агрегации в присутствии АДФ в концентрации 5 мкмоль/л, среди пациентов со стабильной стенокардией составляет 24%.

Литература

1. Диагностика и лечение стабильной стенокардии. Российские рекомендации. Кардиоваск тер профилакт 2004;(прил.):2-27.
2. Панченко Е.П., Добровольский А.Б. Тромбозы в кардиологии. Механизмы развития и возможности терапии. М.: Спорт и культура, 1999.
3. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative metaanalysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. BMJ 2002;324:71-86.
4. Gum PA, Kottke-Marchant K, Poggio ED, et al. Profile and prevalence of aspirin resistance in patients with cardiovascular disease. Am J Cardiol 2001;88:230-5.
5. Gum PA, Kottke-Marchant K, Welsh PA, et al. A prospective, blinded determination of the natural history of aspirin resistance among stable patients with cardiovascular disease. J Am Coll Cardiol 2003;41:961-5.
6. Eikelboom JW, Hirsh J, Weitz JI, et al. Aspirin-resistant thromboxane biosynthesis and the risk of myocardial infarction, stroke, or cardiovascular death in patients at high risk for cardiovascular events. Circulation 2002;105:1650-5.
7. Michelson AD, Cattaneo M, Eikelboom JW, et al., on behalf of the Platelet Physiology Subcommittee of the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. Aspirin Resistance: position paper of the Working Group on Aspirin Resistance. J Thromb Haemost 2005;3:1309-11.
8. Chen W-H, Lee P-Y, Ng W, et al. Aspirin resistance is associated with a high incidence of myonecrosis after non-urgent percutaneous coronary intervention despite clopidogrel pretreatment. J Am Coll Cardiol 2004;43:1122-6.
9. Patrono C, Collier B, FitzGerald GA, et al. Platelet-active drugs: the relationships among dose, effectiveness, and side effects. Chest 2004;126:2345-2645.
10. Cotter G, Shemesh E, et al. Lack of aspirin effect: aspirin resistance or resistance to taking aspirin? Am Heart J 2004;147:293-300.
11. Catella-Lawson F, Reilly MP, Kapoor SC, et al. Cyclooxygenase inhibitors and the antiplatelet effects of aspirin. N Engl J Med 2001;345:1809-17.
12. Kurth T, Glynn RJ, Walker AM, et al. Inhibition of clinical benefits of aspirin on first myocardial infarction by nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Circulation 2003;108:1191-5.
13. Kawasaki T, Ozeki Y, Igawa T, et al. Increased platelet sensitivity to collagen in individuals resistant to low-dose aspirin. Stroke 2000;31:591-5.
14. Erlinge D, Borna C, Lazarowski E, et al. Resistance to aspirin is increased by ST-elevation myocardial infarction and correlates with adenosine diphosphate levels. Thromb J 2005;3:10.
15. Syrbe G, Redlich H, Weidlich B, et al. Individual dosing of ASA prophylaxis by controlling platelet aggregation. Clin Appl Thromb Hemost 2001;7:209-13.
16. Valles J, Santos MT, Aznar J, et al. Erythrocyte promotion of platelet reactivity decreases the effectiveness of aspirin as an antithrombotic therapeutic modality: the effect of low-dose aspirin is less than optimal in patients with vascular disease due to prothrombotic effects of erythrocytes on platelet reactivity. Circulation 1998;97:350-5.
17. Freedman JE. CD40-CD40L and platelet function: beyond hemostasis. Circ Res 2003;92:944-6.
18. Guidelines on platelet function testing. The British Society for Haematology BCSH Haemostasis and Thrombosis Task Force. J Clin Pathol 1988;41:1322-1330.
19. Волков В.И., Рябуха В.В., Запровальная О.Е., Ладный А.И. Диагностика резистентности к аспирину у больных с ишемической болезнью сердца. Український кардіологічний журнал 2006;(3): http://www.rql.kiev.ua/cardio_j/2006/3/volkov.htm
20. Баркаган З.С., Момот А.П. Основы диагностики нарушений гемостаза. М.: Ньюдиамед, 1999.