

СИСТЕМА ГЕМОСТАЗА У БОЛЬНЫХ, СТРАДАЮЩИХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ В СОЧЕТАНИИ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА НА ФОНЕ ТЕРАПИИ НЕСТЕРОИДНЫМИ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ПРЕПАРАТАМИ И АСПИРИНОМ

Татьяна Владимировна Кропотина¹, Наталья Александровна Морова²

(¹Омская областная клиническая больница, гл. врач – к.м.н. К.Л. Полежаев; ²Омская государственная медицинская академия, ректор – д.м.н., проф. А.И. Новиков, кафедра госпитальной терапии, зав. – д.м.н., проф. В.И. Савалкин)

Резюме. С целью изучения влияния ревматоидного артрита (РА) на параметры системы гемостаза у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) и оценки эффективности терапии аспирином на фоне приема нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) обследовано 53 больных с РА и ИБС. Исследованы показатели гемостаза, проведено сравнение показателей с группой ИБС без РА, оценена эффективность аспирина в обеих группах. Выявлена активация всех звеньев гемостаза у больных РА и ИБС по сравнению с лицами с ИБС без РА. У 35% женщин и 53,8% мужчин с РА и ИБС не получено адекватного ответа на аспирин. Установлено, что необходим контроль терапии аспирином у лиц с РА и ИБС.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, ИБС, НПВП, аспиринорезистентность.

SYSTEM OF THE HEMOSTASIS IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS COMBINED WITH ISCHEMIC HEART DISEASE DURING THERAPY WITH NONSTEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY DRUGS AND ASPIRIN

T.V. Kropotina¹, N.A. Morova²

(¹Omsk Regional Hospital, ²Omsk State Medical Academy)

Summary. Objective: To study the effect of Rheumatoid Arthritis (RA) on the parameters of the hemostasis system in patients with Ischemic Heart Disease (IHD), to assess the effectiveness of aspirin therapy in patients receiving nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). Subjects and methods. In 53 patients with RA and IHD parameters of hemostasis depending on sex have been investigated, comparison of parameters with group with IHD without RA has been conducted, the efficiency of aspirin in both group has been estimated. Results. The activation of all components of hemostasis in patients with RA and ICD in comparison with person with IHD without RA has been revealed. In 35% of women and 53,8% of men with RA and IHD there was no adequate response to aspirin. Conclusions. The control of efficiency of aspirin in patients with RA and IHD is necessary.

Key words: RA, IHD, NSAIDs, aspirin resistance.

Одной из основных причин смертности при ревматоидном артрите (РА) являются сердечно-сосудистые катастрофы [8,12]. Большинство больных, страдающих РА, принимают нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), которые представляют собой патогенетическое средство лечения боли [9]. В ряде исследований показано повышение риска неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов у больных, получающих НПВП [13]. С одной стороны, активность заболевания, выраженный болевой синдром диктуют необходимость назначения НПВП у больных РА, с другой стороны, основы профилактики сердечно-сосудистых заболеваний делают «золотым стандартом» назначение низких доз ацетилсалициловой кислоты (АСК). Эти обстоятельства сделали неизбежным длительное назначение НПВП и АСК у больных с РА, страдающих ИБС. При этом представляет интерес оценка состояния гемостаза на фоне одновременного приема НПВП и АСК, эффективность терапии АСК в условиях системного воспаления и приема НПВП.

Целью нашего исследования явилось изучение коагуляционного и сосудисто-тромбоцитарного звеньев гемостаза, оценка эффективности антиагрегантной терапии АСК у мужчин и женщин с РА и ишемической болезнью сердца (ИБС).

Материалы и методы

Проведено обследование 53 больных (40 женщин и 13 мужчин) с достоверным диагнозом РА и ИБС, находившихся на лечении в ревматологическом отделении БУЗОО «ОКБ». Больными дано добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Характеристика больных представлена в таблице 1.

Характеристика больных РА + ИБС (n=53), включенных в исследование

Показатели	Группы	
	Женщины (n=40)	Мужчины (n=13)
Возраст, годы Me (P ₂₅ ; P ₇₅)	60,0 (54,0; 63,0)	56 (55,0; 61,0)
Возраст заболевания, годы Me (P ₂₅ ; P ₇₅)	46,5 (40,0; 55,0)	50,0 (48,0; 56,0)
Длительность заболевания, годы Me (P ₂₅ ; P ₇₅)	12,0 (5,0; 18,5)	5,5 (3,0; 7,0)
РФ – позитивных, абс. число (%)	37 (92,5)	13 (100,0)
АЦЦП – позитивных, абс. число (%)	33 (82,5)	11 (80,0)
DAS, баллы Me (P ₂₅ ; P ₇₅)	5,94 (5,4; 6,9)	6,51 (5,28; 6,72)
Рентгенологическая стадия, абс. число (%) 1/2/3/4	0/8/24/8 (0/20/60/20)	1/5/6/1 (7,7/38,5/46,1/7,7)
Функциональный класс, абс. число (%) 1/2/3/4	6/14/16/4 (15/35/40/10)	3/7/3/0 (23,1/53,8/23,1/0)
ИБС, абс. число (%)	40 (100,0)	13 (100,0)
Стенокардия ФК 1-2	29 (72,5)	9 (69,2)
Стенокардия ФК 3	7 (17,5)	4 (30,8)
Инфаркт миокарда	7 (17,4)	8 (61,5)
Безболевая ишемия	4 (10,0)	0 (0,0)

В исследуемой группе преобладали женщины (соотношение женщины/мужчины 3:1). Все больные получали базисные противовоспалительные препараты, НПВП (мелоксикам – 20, нимесулид – 14, диклофенак – 16, теноксикам – 3), 29 (54,7%) больных – преднизолон в дозе 9,2 (5-15) мг в сутки. Всем назначены кардиологические препараты в соответствии со стандартами лечения. Антиагрегантная терапия проводилась АСК в дозе 100 мг в сутки.

Группу сравнения составили 48 мужчин в возрасте 56 (52,0; 59,0) лет с ИБС, находившихся на лечении в отделении кардиохирургии, контрольную группу – 26

здоровых мужчин, средний возраст 55 (51; 60) лет, ранее обследованных в этой же лаборатории [3].

Активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), протромбиновый индекс (ПТИ), фибриноген, растворимые фибриномономерные комплексы (РФМК), протромбиновое отношение (ПТО), XII-зависимый фибринолиз определяли на анализаторе показателей гемостаза Sysmex SA-50 (Япония), агрегацию тромбоцитов, уровень фактора Виллебранда (ФВ) – на лазерном анализаторе агрегации тромбоцитов АЛАТ 2-«Биола». Для индукции агрегации тромбоцитов использовались АДФ (5 и 1,25 мкг/мл), адреналин (5 мкг/мл).

Статистическая обработка данных. Полученные данные представлены в виде медианы (Ме) и верхнего и нижнего квартиля (P_{25} ; P_{75}), для сравнения двух независимых групп использован критерий Манна-Уитни. Расчеты проводились на базе пакетов прикладных программ Microsoft Excel и STATISTICA 6.0. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

У всех больных был исследован коагуляционный и сосудисто-тромбоцитарный гемостаз (табл. 2).

Показатели коагуляционного и сосудисто-агрегационного у мужчин и женщин, страдающих РА и ИБС, Ме (25; 75 перцентиль)

Показатели	Женщины (n=40)	Мужчины (n=13)	p
Фактор Виллебранда	120,0 (80,0; 160,0)	100,5 (80,0; 160,0)	0,395
АЧТВ, сек	28,0 (26,0; 31,0)	32,0 (27,0; 39,0)	0,909
ПТИ, %	100,0 (94,0; 107,5)	100,0 (92,0; 110,0)	0,517
Фибриноген, г/л	3,0 (2,5; 3,7)	3,4 (2,6; 4,5)	0,058
РФМК, мг/100 мл	6,75 (4,0; 11,0)	9,0 (3,0; 26,0)	0,911
XII-зависимый фибринолиз, мин	13,0 (7,5; 19,0)	17,0 (7,0; 52,0)	0,165
Протромбиновое отношение	0,99 (0,92; 1,04)	1,01 (0,90; 1,05)	0,647
Тромбиновое время, с	18,0 (17,0; 20,0)	18,0 (17,0; 19,5)	0,231
Тромбоциты, 10^9 /л	299,0 (264,0; 324,0)	235,5 (167,0; 367,0)	0,640
Спонтанная агрегация, отн. ед.	1,20 (1,09; 1,49)	1,28 (1,05; 1,76)	0,925
Индукцированная АДФ _{5 мкг/мл} агрегация, %	47,1 (37,0; 55,0)	59,0 (30,0; 90,0)	0,125
Индукцированная АДФ _{1,25 мкг/мл} агрегация, %	27,0 (20,0; 39,0)	25,0 (4,0; 75,0)	0,804
Индукцированная адреналином _{5 мкг/мл} агрегация, %	22,0 (9,45; 41,0)	38,5 (3,0; 85,0)	0,569

Не получено значимых различий показателей гемостаза у мужчин и женщин. Это позволило нам объединить исследуемые группы в одну (ИБС + РА), сравнить показатели гемостаза с группой мужчин, страдающих ИБС (группой сравнения) и выявить влияние РА на показатели гемостаза у больных с ИБС (табл. 3).

Показатели коагуляционного и сосудисто-агрегационного гемостаза у больных, страдающих ИБС, в сочетании с РА и без него, Ме (25; 75 перцентиль)

Показатели	ИБС + РА (n=53)	ИБС (n=48)	Здоровые (n=25)
Фактор Виллебранда	115,0 (80,0; 160,0)** ^^	88,0 (76,0; 103,0)	88,5 (74,0; 98,0)
АЧТВ, сек	28,5 (26,0; 32,0)*	31,0 (29,0; 35,0)	31,0 (28,0; 32,0)
ПТИ, %	100,0 (94,0; 107,5)** ^	92,0 (92,0; 96,0) "	96,0 (93,0; 100,0)
Фибриноген, г/л	3,0 (2,5; 3,7) ^^	2,8 (2,4; 3,6)""	2,3 (2,1; 2,6)
РФМК, мг/100 мл	7,25 (4,0; 11,0)** ^^	3,75 (0,0; 6,5) "	1,3 (0,00; 4,0)
XII-зависимый фибринолиз, мин	14,0 (8,0; 19,0)* ^^	9,0 (6,0; 15,0) "	8,0 (6,0; 9,0)
Тромбоциты, 10^9 /л	297,0 (238,0; 324,0)** ^^	224,0 (180,0; 242,0)	230,6 (147,0; 337,0)
Спонтанная агрегация, отн. ед.	1,19 (1,09; 1,49) ^^	1,24 (1,09; 1,42)""	1,02 (0,96; 1,08)
Индукцированная АДФ _{5 мкг/мл} агрегация, %	48,2 (38,0; 59,0) ^^	51,0 (35,0; 57,0)""	60,0 (55,0; 66,0)
Индукцированная АДФ _{1,25 мкг/мл} агрегация, %	26,0 (19,0; 39,0)* ^	16,0 (7,0; 26,0)""	32,5 (28,0; 37,0)
Индукцированная адреналином _{5 мкг/мл} агрегация, %	27,5 (7,0; 48,0) ^^	21,5 (13,0; 31,0)""	62,0 (59,0; 67,0)

Примечание: * - $p < 0,05$, ** - $p < 0,001$ – статистически значимые различия между группой 1 и 2; ^ - $p < 0,05$, ^^ - $p < 0,001$ – статистически значимые различия между группой 1 и 3; " - $p < 0,05$, "" - $p < 0,001$ – статистически значимые различия между группой 2 и 3.

У больных с ИБС в сочетании с РА статистически значимо увеличивался уровень тромбоцитов, фактора Виллебранда, РФМК, ПТИ, отмечалось угнетение 12-зависимого фибринолиза и уменьшение АЧТВ по сравнению с группой ИБС без РА. Снижение агрегации тромбоцитов со всеми индукторами в обеих группах по сравнению со здоровыми связано с приемом АСК и между группами существенно не отличалось.

В целом ответ на аспирин в обеих группах был достаточным: отмечено снижение адреналин-индуцированной агрегации до 27,5% в группе ИБС+РА до 21,5% у лиц с ИБС. Однако мы обратили внимание, что у ряда больных не удалось достигнуть желаемой гипoaгрегации тромбоцитов. Недостаточным эффект считался при адреналин-индуцированной агрегации более 36%, аспиринорезистентность – более 50% [2] (табл. 4).

Не получено ожидаемого антиагрегантного эффекта у 39,6% больных с ИБС и РА, у 20,8% с ИБС без РА. Причем у мужчин с ИБС и РА ответ на аспирин в 2,6 раз хуже, чем без РА (не получено достаточного антиагрегантного эффекта аспирина у 53,8% мужчин с ИБС + РА и у 20,8% мужчин с ИБС без РА). Из 20 больных, принимавших мелоксикам, нечувствительными к аспирину оказалось 7 (35%), из 14 принимавших нимесулид – 6 (42,8%), из 16 принимавших диклофенак – 5 (31,2%).

Таблица 2

У больных ИБС выявлена гиперактивация свертывающей системы на фоне угнетения фибринолитической активности (повышение уровня фибриногена в 1,17 раза, РФМК в 2,9 раз, удлинение времени 12-зависимого фибринолиза в 1,13 раза) по сравнению со здоровыми. В случаях сочетания ИБС и РА эти изменения еще более выражены: уровень фибриногена возрастает

в 1,3, РФМК – в 5,6, время 12-зависимого фибринолиза – в 1,75 раза, следовательно, эта категория больных особенно подвержена риску тромбоза [2,3].

У больных с РА в сочетании с ИБС отмечается статистически значимое увеличение ФВ (в 1,3 раза). Повышенное содержание фибриногена, ФВ играют ве-

Таблица 3

дущую роль в адгезии, активации и агрегации тромбоцитов [1], которые являются ключевым моментом в патогенезе сердечно-сосудистых осложнений, поэтому антиагрегационная терапия является одним из важнейших направлений в лечении больных с ИБС [7].

Несмотря на высокую эффективность АСК, примерно у 8 (45%) больных развиваются коронарные и церебральные тромбозы [5,11].

В нашем исследовании наличие РА увеличило

Эффективность аспирина в группах ИБС + РА (мужчины и женщины) и ИБС (мужчины)

Группы	Недостаточный эффект		Аспиринорезистентность		Всего	
	абс.число, n	%	абс.число, n	%	абс.число, n	%
ИБС + РА (n=53)	9	16,9	12	22,6	21	39,6
ИБС + РА, женщины (n=40)	6	15	8	20,0	14	35,0
ИБС + РА, мужчины (n=13)	3	23,1	4	30,8	7	53,8
ИБС, мужчины (n=48)	4	8,3	6	12,5	10	20,8

устойчивость к аспирину в 1,9 раз (39,6% в группе ИБС + РА против 20,8% в группе ИБС).

Считают, что один из возможных механизмов развития аспиринорезистентности – ЦОГ-2 зависимый синтез тромбоксана (TxA₂) тромбоцитами в условиях подавления аспирином ЦОГ-1 синтеза тромбоксана [15]. ЦОГ-2 зависимое воспаление – ключевой аспект как в формировании и последующей дестабилизации атеросклеротической бляшки [14], так и в воспалительном каскаде при ревматических заболеваниях [6]. Поскольку для реализации антиагрегантного эффекта АСК необходимо более 90% подавление синтеза TxA₂, даже умеренный ЦОГ-2 зависимый синтез TxA₂ может быть клинически значимым и приводить к резистентности к низким дозам аспирина [10]. Возможная другая причина аспиринорезистентности – проблема конкурентных связей и выбора НПВП. При сочетании 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 [4].

В нашей работе наименьшая аспиринорезистентность отмечена в группе диклофенака – 31,5%, в группе мелоксикама – 35%, наибольшая – в группе нимесулида – 42,8%, что свидетельствует об участии НПВП в

Таблица 4

формировании устойчивости к аспирину и согласуется вышеизложенными рекомендациями.

Несмотря на отсутствие значимых различий в показателях гемостаза у мужчин и женщин, страдающих РА в сочетании с ИБС, мужчины в 1,5 раза чаще не отвечали на терапию аспирином. Больше половины мужчин (53,8%), страдающих РА и ИБС, не ответили на терапию АСК. Таким образом,

можно предположить, что мужской пол является самостоятельным предиктором устойчивости к антиагрегантному действию АСК при сочетании ИБС и РА.

Необходимо отметить, что в группе больных РА преобладали больные с 1-2 ФК стенокардии (72,5%), 10% больных не отмечали ангинозных болей вообще. Возможно, это связано с ограничением физических нагрузок на фоне воспалительного процесса в суставах и постоянным приемом НПВП, которые оказывают противовоспалительный и анальгетический эффекты. Однако, нарушения гемостаза в виде гиперкоагуляции и гиперагрегации, аспиринорезистентность делают риск развития фатальных сердечно-сосудистых осложнений у больных с ИБС и РА больше, чем у больных с высоким классом стенокардии без РА.

Таким образом, выявлено влияние РА в виде активации коагуляционного и сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза у больных РА, страдающих ИБС. Изменения показателей гемостаза не зависят от пола. Наличие гиперкоагуляции и гиперагрегации тромбоцитов у больных с РА и ИБС, принимающих НПВП, определяет необходимость назначения в этой группе АСК. Не получено адекватного ответа на аспирин у 35% женщин и 53,8% мужчин, страдающих РА и ИБС, что требует анализа эффективности АСК, своевременного назначения других антиагрегантов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ананьева Н., Хренов А., Хаузер Ш. Механизмы формирования тромба при атеросклерозе // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2002. – №2. – С.10-15.
2. Баркаган З.С., Момот А.П. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза. – Изд. 2-е, доп. – М.: Ньюдиамед, 2001. – 296 с.
3. Долгих В.Т., Морова Н.А., Файль И.Л. Гемостаз у пожилых пациентов с ИБС до аортокоронарного шунтирования // Клиническая геронтология. – 2009. – №3. – С.30-32.
4. Ломакин Н.В., Груздев А.К. Ингибиторы циклооксигеназы и антитромбоцитарный эффект ацетилсалициловой кислоты. Селективный подход к нестероидным противовоспалительным средствам в кардиологической практике // Кардиология. – 2011. – Т. 51. №7. – С.47-52.
5. Насонов Е.Л., Попкова Т.В. Кардиоваскулярные проблемы ревматологии // Научно-практическая ревматология. – 2004. – №4. – С.4-9.
6. Насонов Е.Л. Новые направления в исследовании воспаления при ревматических заболеваниях // Избранные лекции по клинической ревматологии / Под ред. В.А. Насоновой, Н.В.Бунчука. – М.: Медицина, 2001. – С.34-35.
7. Перенеч Н.Б., Михайлова И.Е. Ацетилсалициловая кислота: сфера клинического применения и доказательства эффективности // Русский медицинский журнал. – 2007. – Т. 15. №22. – С.1602-1608.
8. Попкова Т.В., Новикова Д.С., Насонов Е.Л. Атеросклероз при ревматических заболеваниях // Ревматология: клинические рекомендации / Под ред. Е.Л. Насонова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – С.678-702.
9. Brunne K., Hinz B. The discovery and development of anti-inflammatory drug // Arthritis Rheum. – 2004. – №50. – P.2391-2399.
10. Halushka M.K., Halushka P.V. Why are some individuals resistant to the cardioprotective effects of aspirin. Could it be thromboxane A2 // Circulation. – 2002. – №105. – P.1620-1622.
11. Howard P.A. Aspirin resistance // Ann Pharmacotherapy. – 2002. – №36. – P.1620-1624.
12. 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. – Vol. 69. №2. – P.325-331.
13. Trelle S., Reichenbach S., Wandel S., et al. Cardiovascular safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs: network meta-analysis // BMJ. – 2011. – №342. – P.7086.
14. Tousoulis D., Davies G., Stefanadis C., et al. Inflammatory and thrombotic mechanisms in coronary atherosclerosis // Heart. – 2003. – №99. – P.993-997.
15. Weber A.A., Zimmermann K.C., Meyer-Kirchath J., Schor K. Cyclooxygenase-2 in human platelets as a possible factor in aspirin resistance // Lancet. – 1999. – №353. – P.900.

Информация об авторах: Кропотина Татьяна Владимировна – заместитель главного врача по терапии, главный внештатный ревматолог Омской области; Морова Наталья Александровна – д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии, e-mail: nataliya-morova@yandex.ru