

Резистентность к аспирину у больных с острым коронарным синдромом. Часть 1

Н.С. Фролова^{1*}, Р.М. Шахнович¹, Е.М. Казначеева¹, О.В. Сироткина²,
А.Б. Добровольский¹

¹Институт клинической кардиологии ФГУ РКНПК Росмедтехнологий; ²Петербургский институт ядерной физики им. Б.П. Константинова РАН. Санкт-Петербург, Россия

Aspirin resistance in patients with acute coronary syndrome. Part 1

N.S. Frolova^{1*}, R.M. Shakhnovich¹, E.M. Kaznacheeva¹, O.V. Sirotkina², A.B. Dobrovolsky¹

¹Research Institute of Clinical Cardiology, Russian Cardiology Scientific and Clinical Complex; ²B.P.

Konstantinov St. Petersburg Institute of Nuclear Physics, Russian Academy of Sciences. St. Petersburg, Russia

Цель. Определить частоту развития резистентности к аспирину у больных с острым коронарным синдромом (ОКС), клинические особенности, возможности преодоления и влияние на прогноз.

Материал и методы. В исследование включены: 51 больной с ОКС с подъемом сегмента ST (ОКСпST) и 49 с ОКС без подъема сегмента ST (ОКСбпST), получавшие стандартную дозу аспирина 100 мг/сут. Измерение агрегации тромбоцитов (АТ) проводилось при помощи лазерного анализатора, в качестве индуктора использована арахидоновая кислота (АК) 0,5 мг/дл. Критерий резистентности: АТ с АК $\geq 20\%$ на 7 день лечения аспирином.

Результаты. 11 % больных, принимавших аспирин в стандартной дозе 100 мг/сут., были резистентны к аспирину. Большинство из них — среди больных с ОКСпST, в связи с чем проанализирована именно эта группа (гр.) пациентов. Существенных различий в гр. резистентных и чувствительных к аспирину больных по основным клиническим характеристикам не выявлено. После выполнения пробы с аспирином *in vitro*, для выявления фармакокинетического типа резистентности, доза аспирина была увеличена до 300 мг/сут. В качестве гр. сравнения представлены 10 больных с ОКСпST, которые продолжали прием аспирина в дозе 100 мг/сут. Через 30 сут. в обеих гр. резистентных больных отмечено достоверное снижение АТ. Таким образом, увеличение дозы аспирина не влияло на динамику АТ. Прогноз у больных, резистентных к аспирину был несколько хуже, чем у чувствительных к нему.

Заключение. Резистентность к аспирину чаще встречается у больных с ОКСпST. К 30 сут. наблюдалось достоверное снижение АТ. Увеличение дозы до 300 мг/сут. не меняло характер динамики АТ.

Ключевые слова: ацетилсалициловая кислота; резистентность к аспирину; ОКС; агрегация тромбоцитов; маркеры воспаления; генетические полиморфизмы.

Aim. To evaluate the prevalence of aspirin resistance, its clinical features, potential solutions, and prognostic role in patients with acute coronary syndrome (ACS).

Material and methods. The study included 51 patients with ACS and ST segment elevation (STEACS) and 49 ACS patients without ST segment elevation (non-STEACS). All participants received aspirin in a standard dose of 100 mg/d. Platelet aggregation (PA) was measured with a laser assay method and arachidonic acid (0,5 mg/dl) as an inductor. Aspirin resistance was diagnosed if PA was at least 20% at Day 7 of aspirin treatment.

Results. Aspirin resistance was observed in 11% of the patients receiving aspirin in a standard dose of 100 mg/d. The majority of aspirin-resistant patients had STEACS, therefore, the data for this group were analysed in detail. Major clinical characteristics of aspirin-resistant and aspirin-responding patients were similar. After the *in vitro* test with aspirin, to determine the pharmacokinetic type of aspirin resistance, the medication dose was increased to 300 mg/d. The comparison group included 10 patients with STEACS, receiving aspirin in the dose of 100 mg/d. Thirty days later, PA was significantly reduced in both aspirin-resistant groups, therefore, the aspirin dose increase did not affect PA dynamics. In aspirin-resistant patients, prognosis was slightly worse than in their aspirin-responding peers.

Conclusion. Aspirin resistance was more prevalent in STEACS patients. By Day 30, PA was substantially reduced. Increasing aspirin dose to 300 mg/d did not affect PA dynamics.

Key words: Acetylsalicylic acid, aspirin resistance, acute coronary syndrome, platelet aggregation, inflammation markers, genetic polymorphisms.

© Коллектив авторов, 2010

e-mail: Frolik78@mail.ru

Тел.: (495) 415-07-74, (495) 360-79-30

[¹Фролова Н.С. (*контактное лицо) — врач палаты интенсивной терапии отдела неотложной кардиологии, ¹Шахнович Р.М. — с.н.с. отдела неотложной кардиологии, ¹Казначеева Е.М. — с.н.с. лаборатории иммунологии, ²Сироткина О.В. — с.н.с. лаборатории молекулярной генетики человека, ¹Добровольский А.Б. — в.н.с. лаборатории клинических проблем атеротромбоза].

Ацетилсалициловая кислота (АСК) или аспирин широко используется в кардиологической практике с 80-х годов XX века в качестве антиагрегантного препарата. Аспирин блокирует циклооксигеназу 1 типа (ЦОГ 1) в тромбоцитах, препятствуя синтезу мощного индуктора агрегации (АТ) — тромбоксана А₂ (ТХА₂). В результате происходит необратимое подавление АТ. Сегодня аспирин является наиболее активно и часто назначаемым препаратом для лечения и профилактики сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ); его эффективность доказана многочисленными клиническими испытаниями [1].

В последние годы отмечено, что у ряда больных аспирин обладает менее выраженной антиагрегантной активностью. Это явление известно как резистентность к аспирину. Некоторые исследователи считают более точным термин “неэффективность терапии аспирином”. Резистентность к аспирину определяют как: неспособность аспирина защищать больного от тромботических осложнений; удлинять время кровотечения; подавлять биосинтез ТХА₂; подавлять функции тромбоцитов в одном и более тестов *in vitro* [2].

По данным разных авторов частота определения резистентности к аспирину значительно варьирует — от 5,2 % до 57 %. Такие различия объясняют отсутствием общепринятых критериев и стандартизированных методов выявления резистентности к аспирину. До сих пор недостаточно данных о целесообразности определения резистентности к аспирину в клинических условиях, в т.ч. и у больных с острым коронарным синдромом (ОКС). Существующие рекомендации до настоящего времени не поддерживают рутинное исследование эффективности антитромботической терапии [3].

Варианты резистентности к аспирину

Резистентность к аспирину разделяют на клиническую и лабораторную. О клиническом типе резистентности говорят, когда, несмотря на прием аспирина, происходят тромботические осложнения. Лабораторный тип резистентности к аспирину диагностируется на основании определения функции тромбоцитов *in vitro* на фоне приема АСК [4].

С точки зрения механизмов развития резистентности к аспирину ее делят на истинную и ложную. К первой относят неспособность аспирина подавлять биосинтез ТХА₂, ко второй — неэффективность подавления агрегационной способности тромбоцитов *in vivo* и *in vitro* при достаточном подавлении продукции ТХА₂ [5].

В 2002г была предложена классификация резистентности к аспирину с выделением фармакокинетического, фармакодинамического типов и “псевдорезистентности” (таблица 1). К первому типу (фармакокинетическому) отнесли случаи, когда аспирин подавляет коллаген-индуцированную агрегацию тромбоцитов (АТ) и биосинтез ТХА₂ только

in vitro. При фармакодинамическом типе резистентности к аспирину не происходит подавления АТ и синтеза ТХА₂ ни *in vitro*, ни *in vivo*. Термину “псевдорезистентность” соответствует понятие “тромбоксан-независимая агрегация тромбоцитов”, когда при адекватном подавлении биосинтеза ТХА₂ сохраняется высокий уровень АТ [6].

Распространенность резистентности к аспирину и ее клиническое значение мало изучены.

Целью настоящего исследования было изучение распространенности резистентности к аспирину и ее влияния на прогноз у больных с ОКС, а также возможностей ее преодоления. Также изучали влияние генетических факторов, факторов воспаления на частоту развития резистентности к аспирину.

Материалы и методы

В исследование были включены 100 больных в возрасте > 18 лет: в т.ч. 51 больной с диагнозом ОКС с подъемом сегмента ST (ОКСпST). Диагноз был поставлен на основании ангинозных болей или дискомфорта в груди, сопровождающегося стойкой (> 20 мин) элевацией сегмента ST или впервые возникшей блокадой левой ножки пучка Гиса в сочетании с обязательным повышением уровня маркеров некроза миокарда [7]. Также в исследовании участвовали 49 больных с ОКС без подъема сегмента ST (ОКСбпST), у которых были диагностированы нестабильная стенокардия (НС) и инфаркт миокарда (ИМ) без подъема сегмента ST: ангинозная боль и признаки ишемии миокарда при отсутствии стойкого подъема сегмента ST: стойкая или преходящая депрессия сегмента ST, инверсия, сглаженность или псевдонормализация зубцов Т [7]. Больные поступали в блок интенсивного наблюдения Отдела неотложной кардиологии Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова.

Клинико-демографические характеристики групп (гр.) больных с ОКСпST и ОКСбпST представлены в таблице 2. Гр. не различались между собой по возрасту, а также по наличию классических факторов риска (ФР) ишемической болезни сердца (ИБС). Достоверно больший процент мужчин был в гр. ОКСпST, в этой же гр. чаще встречались курящие. В гр. ОКСбпST достоверно чаще отмечались ИМ, перенесенные ранее, а также более высокий уровень холестерина (ХС).

Критерии исключения: непереносимость аспирина; догоспитальное введение тромболитических препаратов и/или нефракционированного гепарина; предшествующий прием антиагрегантов (за исключением больных, получивших аспирин на догоспитальном этапе); прием других препаратов, содержащих АСК; активное внутреннее кровотечение; кардиогенный шок; тяжелые сопутствующие заболевания, самостоятельно влияющие на прогноз (например, злокачественные новообразования); развитие ОКС, не связанное с прогрессированием коронарного атеросклероза (анемии, тиреотоксикоз); а также количество тромбоцитов < 200 тыс/мкл (измерение уровня АТ не может быть произведено при таком количестве тромбоцитов согласно рекомендациям производителей анализатора “Биола”).

На догоспитальном этапе аспирин получили 63 % больных с ОКСпST и 82 % больных с ОКСбпST, остальные начали его прием в стационаре. Приверженность лечению аспирином определялась на основании опроса больных в течение всего периода наблюдения.

Таблица 1

Типы резистентности к аспирину

	Чувствительность к аспирину, принимаемому per os		Чувствительность к аспирину, добавляемому in vitro	
	Подавление коллаген-индуцированной АТ	Подавление продукции ТХА2	Подавление коллаген-индуцированной АТ	Подавление продукции ТХА2
Чувствительные	+	+	+	+
Фармакокинетический тип	-	-	+	+
Фармакодинамический тип	-	-	-	-
“Псевдорезистентность”	-	+	-	+

Таблица 2

Клинико-демографические характеристики больных с ОКС

Показатели	ОКСпСТ n=51	ОКСбпСТ n=49	p
Возраст (лет) (M±σ)	55,7±10,59	57,6±10,53	0,37
Пол (м)	92 %	76 %	0,03
Курение	71 %	51 %	0,06
Алкоголь	16 %	8 %	0,36
ИМ в анамнезе	12 %	35 %	0,01
АГ в анамнезе	50 %	65 %	0,16
СД	27 %	20 %	0,49
Мультифокальный Атеросклероз	18 %	27 %	0,34
Наследственность	16 %	16 %	1,00
ХС (ммоль/л) (M±σ)	5,7±1,25	6,2±1,18	0,05
ТГ (ммоль/л)			
медиана	1,67	1,75	0,93
Квартили	1,23-2,40	1,29-2,12	
Аспирин на догоспитальном этапе	63 %	82 %	0,05
Резистентность к аспирину, 7 сут.	22 %	4 %	0,01

Таблица 3

Клиническая характеристика больных с ОКСпСТ, чувствительных и резистентных к аспирину

Показатели	Гр резистентных, n=10	Гр чувствительных, n=41	P
Возраст (лет) (M±σ)	57,8±9,25	55,2±10,90	0,60
Пол (м)	100 %	90 %	0,60
Курение	90 %	66 %	0,20
Алкоголь	40 %	10 %	0,04
ИМ в анамнезе	10 %	12 %	1,00
АГ в анамнезе	40 %	54 %	0,50
СД	40 %	24 %	0,40
Мультифокальный атеросклероз	40 %	12 %	0,06
Наследственность	0 %	20 %	0,3
ХС (ммоль/л) (M±σ)	5,6±1,32	5,8±1,22	0,70
ТГ (ммоль/л) (M±δ)	1,97±1,7	2,21±1,6	0,21
Эритроциты (млн/мкл)	4,73±0,44	4,84±0,49	0,88
Тромбоциты (тыс/мкл)	261,9±61,6	279,9±67,3	0,82
Аспирин догоспитально	70 %	61 %	0,70
ИАПФ	90 %	88 %	1,00
Статины	20 %	22 %	1,00
β-АБ	100 %	98 %	1,00
НПВС	0 %	5 %	1,00

Исследование АТ проводилось всем больным исходно, через 7 сут., 30 сут., а также через 6-8 мес. с момента госпитализации. Кровь забиралась в пробирки с 3,2 % цитратом натрия. Ее доставляли в лабораторию и обрабатывали при комнатной температуре в течение 1 ч после

взятия. Для получения обогащенной тромбоцитами плазмы (PRP-platelet rich plasma) кровь центрифугировали 10 мин при 1000 об/мин и температуре 20°C. Затем PRP отбиралась в сухую пробирку. Оставшуюся кровь центрифугировали 10 мин при 3000 об/мин для получения бед-

ной тромбоцитами плазмы (poor platelet plasma – PPP). Подсчет тромбоцитов проводился в PRP. При уровне тромбоцитов > 600 тыс/мкл, PRP разводилась PPP до необходимого уровня. Уровень оптической АТ измерялся на двухканальном лазерном анализаторе LA 230 НПФ “Биола”, в качестве индуктора использовалась арахидоновая кислота (АК) в концентрации 0,5 мг/дл.

Добавление АК к PRP приводит к продукции ТХА₂, индуцирующего развитие необратимой АТ. На фоне терапии аспирином, который блокирует ЦОГ 1 типа, нарушая превращение АК в ТХА₂, уровень АТ снижается, меняется форма агрегационной кривой (рисунок 1).

Критерием резистентности к аспирину считали уровень АТ ≥ 20 % на фоне приема препарата. Данный критерий выработан Gum P, et al. 2003 и широко используется многими исследователями [8].

Если на 7 сут. приема аспирина уровень АТ ≥ 20 %, то до принятия решения о целесообразности увеличения дозы препарата проводилось исследование чувствительности к аспирину *in vitro*. Для этого в кювету с PRP добавляли 100 мкг растворенного аспирина и через 15 мин инкубации проводилось повторное измерение АТ. В случае выявления фармакокинетического типа резистентности дозу аспирина увеличивали до 300 мг/сут. При выявлении фармакодинамического типа считалось, что увеличение дозы аспирина нецелесообразно.

Наблюдение за больными осуществлялось в течение года. Учитывались следующие конечные точки: смерть, нефатальный ИМ, ишемический инсульт, повторная госпитализация по поводу ОКС.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием пакетов прикладных статистических программ STATISTICA v 6.0 для каждой из непрерывных величин; в таблицах приведены либо среднее (М) и стандартное отклонение (σ), либо медиана и квартили распределения. При сравнении гр. в зависимости от типа распределений анализируемых показателей использованы t-критерий Стьюдента или U-критерий Манна-Уитни. Для анализа таблиц сопряженности 2x2 применялся двусторонний точный критерий Фишера. С использованием бинарной логистической регрессионной модели вычисляли отношение шансов (ОШ) и его доверительные интервалы (ДИ). Значимость регрессии (p) оценивали с помощью метода максимального правдоподобия. Кривые выживаемости Каплана-Мейера оценивали по отсутствию конечных точек в течение периода наблюдения.

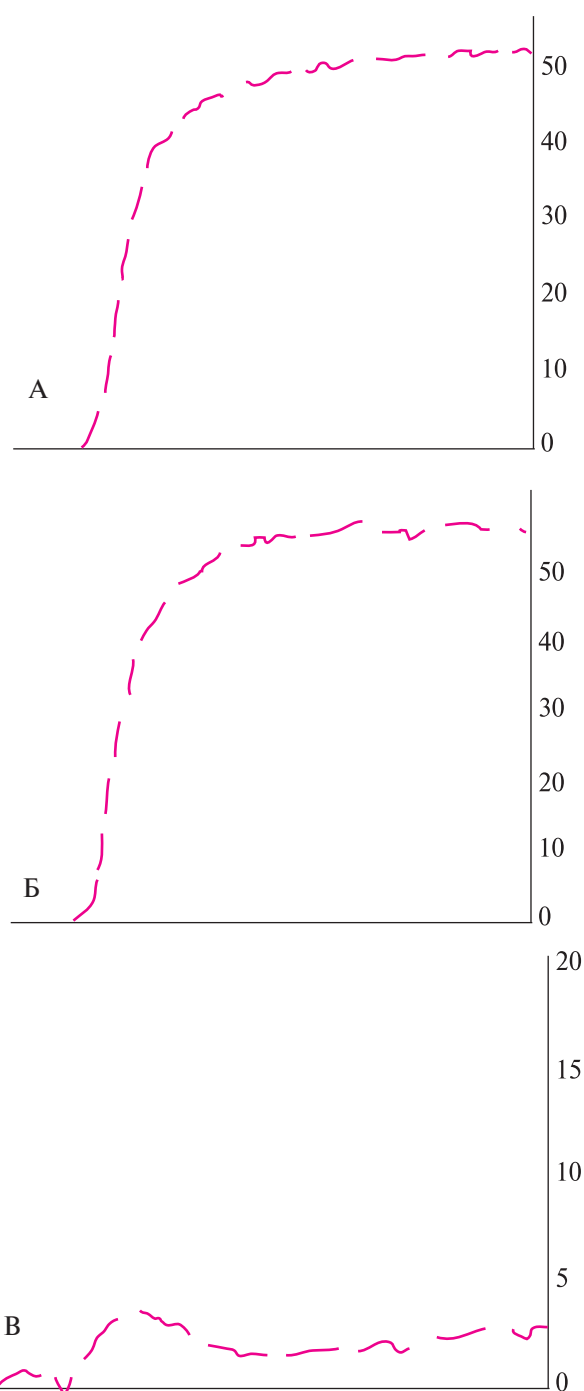
Результаты

Характеристика больных

На 7 сут. терапии аспирином уровень АТ > 20 % был выявлен у 11 % включенных в исследование больных. Причем подавляющее большинство резистентных больных – 10 из 11, оказались в гр. ОКСпСТ (20 %) (p=0,008). Таким образом, в представленной выборке чаще встречались больные, резистентные к аспирину, в гр. ОКСпСТ – ОШ=11,6; ДИ: 1,0-97,0 (p=0,003).

В связи с этим более подробно была проанализирована именно гр. больных с ОКСпСТ.

Клиническая характеристика резистентных и чувствительных к аспирину больных представлена в таблице 3. В гр. резистентных к аспирину было



А. Исходно.

Б. Через 7сут., на фоне терапии аспирином 100 мг/сут.

В. Через 30 сут., на фоне терапии аспирином 300 мг/сут.

Рис. 1 АТ (индуктор – арахидоновая кислота).

больше курильщиков, больных сахарным диабетом (СД), страдающих мультифокальным атеросклерозом, однако эти различия не достигали достоверности. Резистентными к аспирину достоверно чаще были больные, злоупотребляющие алкоголем (p=0,04).

Анализ динамики АТ

Существенные различия между резистентными и чувствительными к аспирину больными были выявлены по динамике АТ за период наблюдения.

Динамика показателей агрегации тромбоцитов у резистентных и чувствительных больных

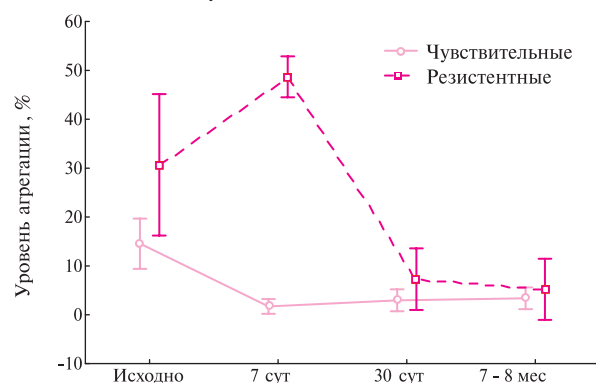


Рис. 2 Динамика показателей АТ у резистентных и чувствительных больных к аспирину больных с ОКСпСТ.

Чувствительность к аспирину устанавливали по уровню АТ на 7 сут. лечения, когда все больные принимали аспирин. Динамика уровня АТ исследовалась в три временных периода: 0 – 7 сут., 7 – 30 сут., 30 сут. – 6-8 мес. после лечения.

У чувствительных больных АТ была ниже исходно, достоверно снижалась в течение первой нед лечения с 14,1 % до 1,3 % ($p=0,016$), а далее практически не изменялась.

В гр. резистентных больных наблюдалось значительное повышение АТ от 26,6 % до 42,8 % через 7 сут. приема стартовой дозы аспирина. Согласно протоколу исследования, после пробы *in vitro* с АСК, при выявлении фармакокинетического типа резистентности доза аспирина была увеличена до 300 мг/сут. Это сопровождалось снижением АТ у 9 из 10 резистентных больных к 30 сут. наблюдения, и только у одного к 6 мес. наблюдения. Повышение средних значений АТ в течение 1-го мес. лечения у резистентных больных было статистически достоверным ($p<0,0001$). Уровень АТ в гр. ОКСпСТ у чувствительных больных был достоверно ниже исходно и через 7 сут. приема аспирина ($p=0,0006$). Затем различия между гр. на 30 сут. и через 6-8 мес. исчезают.

Динамика уровня АТ представлена на рисунке 2.

В качестве гр. сравнения (ГС) дополнительно были включены 10 больных с ОКСпСТ с фармакокинетическим типом резистентности к аспирину. В этой гр. доза аспирина не увеличивалась. Клиническая характеристика представлена в таблице 4. Значимых различий между обеими гр. резистентных больных не было.

Несмотря на то, что в ГС доза аспирина не была увеличена, АТ снижалась к 30 сут. наблюдения, и продолжала снижаться к концу периода наблюдения. Исходный уровень АТ в ГС составил 21,2 %, в основной группе (ОГ) 26,6 % ($p=0,90$); к 7 сут. – 50,1 % (в ОГ 48,6 %; $p=1,00$); через месяц уровень АТ в ГС был недостоверно выше 12,9 % vs 7,3 % в ОГ ($p=0,10$). К концу периода наблюдения в ГС АТ

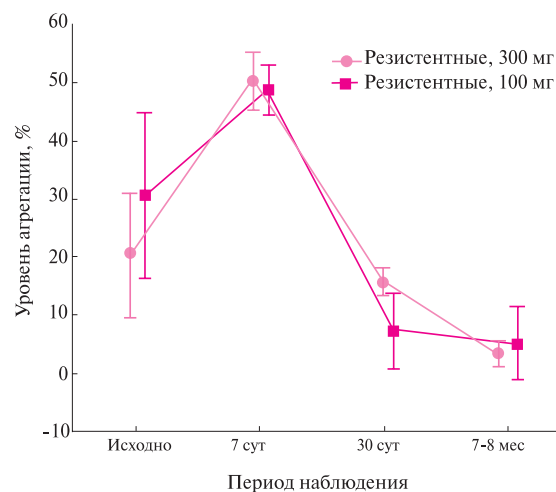


Рис. 3 Динамика АТ у резистентных больных, получавших 100 мг и 300 мг/сут аспирина.

снижалась до 3,9 % (в исследуемой группе – 5,2 %; $p=0,08$). Таким образом, в ГС у всех больных АТ снизилась, несмотря на то, что больные продолжали принимать аспирин в прежней дозе (100 мг).

Кривые АТ у резистентных больных, получавших аспирин в дозе 100 мг и 300 мг, были сопоставимы и не различались достоверно (рисунок 3).

Влияние резистентности к аспирину на прогноз у больных с ОКС

Согласно проведенному анализу, у больных, резистентных к аспирину, прогноз для жизни хуже, чем у чувствительных, однако достоверности эти различия не достигали (рисунок 4).

В гр. резистентных больных неблагоприятные события происходили в 50 % ($n=5$) и у 15 больных (37 %) в гр. чувствительных. Следует отметить, что у одного пациента, у которого не произошло снижения уровня АТ до уровня < 20 % к 30 сут. после увеличения дозы аспирина, в течение года произошел нефатальный ИМ.

В контрольной гр. резистентных больных, получавших 100 мг аспирина в течение всего периода наблюдения, неблагоприятные события произошли в 48 % случаев, что сравнимо с исследуемой гр.

Обсуждение

По данным литературы частота выявления резистентности к аспирину составляет от 5 % до 56 % [8-10].

В исследовании [8] 5,5 % больных ($n=326$) были резистентными к аспирину. Это были больные со стабильным течением ИБС на терапии аспирином 325 мг/сут. Методом исследования функции тромбоцитов была оптическая агрегатометрия. В настоящей работе был использован аналогичный критерий (уровень АТ с АК > 20 % на фоне терапии аспирином).

В этой работе оказалось, что большинство резистентных к аспирину больных принадлежало к

Таблица 4

Сравнительная характеристика больных, резистентных к аспирину, в дозах 300 и 100 мг/сут

Показатели	300 мг аспирина, n=10	100 мг аспирина, n=10	P
Возраст (лет) ($M \pm \sigma$)	57,8 $\pm$ 9,25	58,4 $\pm$ 8,28	0,90
Пол (м)	100 %	90 %	0,60
Курение	90 %	92 %	1,00
Алкоголь	40 %	32 %	1,00
ИМ в анамнезе	10 %	20 %	0,70
АГ в анамнезе	40 %	35 %	0,90
СД	40 %	50 %	0,10
Мультифокальный атеросклероз	40 %	42 %	1,00
Наследственность	0 %	5 %	0,30
ХС (ммоль/л) ($M \pm \sigma$)	5,6 $\pm$ 1,32	5,5 $\pm$ 1,09	0,90
ТГ (ммоль/л) ($M \pm \delta$)	1,97 $\pm$ 1,7	1,54 $\pm$ 1,5	0,80
Эритроциты (млн/мкл)	4,73 $\pm$ 0,44	4,80 $\pm$ 0,45	0,91
Тромбоциты (тыс/мкл)	261,9 $\pm$ 61,6	259,9 $\pm$ 64	1,00
Аспирин догоспитально	70 %	80 %	0,90
ИАПФ	90 %	90 %	1,00
Статины	20 %	15 %	0,90
β -АБ	100 %	100 %	1,00
НПВС	0 %	10 %	0,90

группе ОКСпST: 20 % vs 2 % при ОКСбпST ($p=0,008$). В одной из работ уже приводились данные о том, что резистентность к аспирину ассоциировалась с развитием ИМ у больных ИБС [11].

В исследовании [8] неадекватный ответ на прием аспирина достоверно часто наблюдался у женщин и у пожилых, и редко среди курильщиков. Напротив, в недавно проведенном исследовании была выявлена связь между курением и развитием резистентности к аспирину, была показана связь между резистентностью к аспирину; мужским полом и курением [12]. В настоящем исследовании среди резистентных к аспирину чаще встречались курящие и злоупотребляющие алкоголем. Есть основания предполагать взаимосвязь между СД и развитием резистентности к аспирину. Было показано, что если у больных с диабетической ангиопатией отмечается ускоренная продукция новых тромбоцитов с повышенным синтезом ТХА₂, то стандартная доза аспирина оказывается недостаточной. Более низкие дозы препаратов с замедленным высвобождением АСК в большей степени подавляли АТ [13]. В исследовании [14] у больных СД 2 типа (СД-2) и неадекватным контролем уровня гликемии аспирин был менее эффективен. В работе была отмечена тенденция к большей частоте СД у резистентных к аспирину больных: 40 % и 24 %, соответственно.

При выявлении резистентности проводили пробу с аспирином *in vitro*. У большинства больных наблюдался фармакокинетический тип. Механизмом развития такого типа резистентности к аспирину является изменение биодоступности аспирина, и как следствие, нарушение его кинетики. У больных после операции КШ, в основном, наблюдался фармакодинамический тип резистентности к аспирину [15].

Еще 10 резистентным больным доза аспирина не увеличивалась, тем не менее, АТ снижалась к 30 сут. у большинства больных.

9 больным с периферическим атеросклерозом увеличивали дозу аспирина до 300 мг/сут. и 9 назначали комбинацию аспирина и клопидогрела: в I гр. удалось преодолеть резистентность к аспирину у 4 больных (метод контроля — время кровотечения), а во II — у 6 [16]. Назначение высоких доз аспирина — до 1200 мг/сут. подавляло АТ, но значительно увеличивались ПЭ — до 20 % [17].

В гр. резистентных больных, где доза аспирина не увеличивалась, с течением времени происходит снижение уровня АТ, что свидетельствует, что чувствительность тромбоцитов к аспирину может с течением времени восстанавливаться.

В ряде работ было показано, что резистентность к аспирину влияет отрицательно на прогноз у больных ИБС. В исследовании [18] отмечено, что у боль-

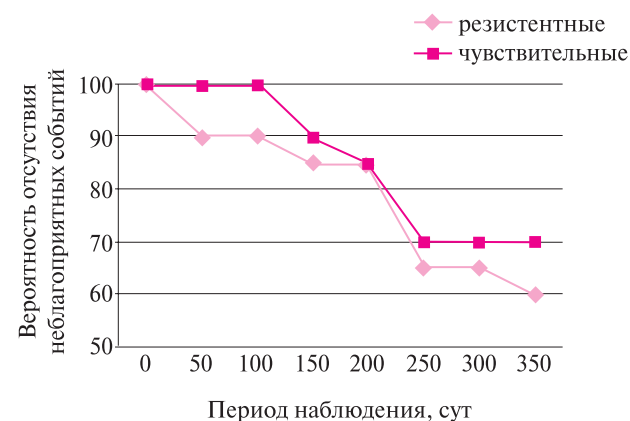


Рис. 4 Кривая выживаемости в гр чувствительных и резистентных к аспирину больных с ОКСпST ($p=0,2$).

ных ИБС и ОИМ с резистентностью к аспирину отмечалось недостоверное увеличение количества неблагоприятных событий: повторный ИМ, коронарная смерть. В приводившемся ранее исследовании [8] отмечалось 4-кратное увеличение риска серьезных сосудистых событий у больных с резистентностью к аспирину. Резистентность к аспирину являлась предиктором неблагоприятного прогноза у больных, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК). Опубликована работа, в которой показано, что нежелательные события происходили у 40 % больных, резистентных к аспирину по сравнению с 4,4 % у чувствительных к аспирину [19]. В другой работе изучались больные с перемежающейся хромотой, в 8 % случаев отмечалась реокклюзия после транскатетерной коронарной ангиопластики (ТКА). Из этих 8 % все больные были резистентны к аспирину [20].

В работе прогноз у больных, резистентных к аспирину был несколько хуже, чем у чувствительных. В контрольной гр. резистентных больных, в которой не увеличивали дозу аспирина, количество неблагоприятных эффектов было сопоставимо с таковой в исследуемой гр. Так, увеличение дозы аспирина до 300 мг/сут у резистентных больных не приводило к улучшению прогноза.

Литература

1. Awtry EH, Lescalzo J. Aspirin. Circulation 2000; 101: 1206-18.
2. Patrono C. Aspirin resistance: definition, mechanisms and clinical readouts. Thromb Haemost. 2003; 1: 1710 – 3.
3. Hankey GL, Eikelboom J. Aspirin resistance. Lancet 2006; 367: 606-17.
4. Hennekens CH, Shlor K, Weisman S, et al. Terms and conditions. Semantic complexity and aspirin resistance. Circulation 2004; 110: 1706-8.
5. Halushka MR, Halushka PV. Why are some individuals resistant to the cardioprotective effect of aspirin? Could it be thromboxan A2? Circulation 2002; 105: 1620-2.
6. Weber AA, Przytulski B, Schanz A, et al. Towards definition of aspirin resistance: a typological approach. Platelets 2002; 13: 37-40.
7. Диагностика и лечение больных с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы. Российские рекомендации Комитета экспертов ВНОК.
8. Gum PA, Kottke-Marchant K, Poggio ED, et al. Prospective, blinded determination of the natural history of the aspirin resistance among stable patients with cardiovascular disease. JACC 2003; 41: 961-5.
9. Tarjan J, Salamon A, Jager R, et al. The rate of ASA non – responders among patients hospitalized for acute coronary disease, previously undergoing secondary ASA prophylaxis. Orv Hetil. 1999; 240 (42): 2334-43.
10. Chen W-H, Lee P-Y, William Ng, et al. Aspirin resistance is associated with high incidence of myonecrosis after non-urgent percutaneous coronary intervention despite clopidogrel pretreatment. JACC 2004; 43: 1122-6.
11. Wang TH, Bhatt DL, Topol EJ. Aspirin and clopidogrel resistance: an emerging clinical entity. Eur Heart J 2006; 27: 647-54.
12. Hung J, Lam JY, Lacoste L, et al. Cigarette smoking acutely increases platelet thrombus formation in patients with coronary artery disease taking aspirin. Circulation 1995; 92: 2432-6.
13. DiMinno, Silver MJ, Cerbone AM, et al. Trial of repeated low dose aspirin in diabetic angiopathy. Blood 1986; 68: 886-91.
14. Watala C, Pelligrini F, Pluta J, et al. Reduced sensitivity of platelets from diabetes mellitus type 2 to aspirin – its relation to metabolic control. Thromb Res 2004; 113: 101-13.
15. Zimmermann N, Wenk A, Kim U, et al. Functional and biochemical evolution of platelet aspirin resistance after coronary bypass surgery. Circulation 2003; 108: 542-7.
16. Wong S, Appelberg M, Ward C, et al. Aspirin resistance in cardiovascular disease: A review. Eur J Vasc Endovasc Surg 2003; 27: 456-65.
17. Helgason CM, Bolin KM, Hoff JA, et al. Development of aspirin resistance in persons with previous stroke. Stroke 1994; 25: 2331-6.
18. Andersen K, Hurlen M, Arnesen H, et al. Aspirin non-responsiveness as measured by PFA-100 in patients with coronary artery disease. Thromb Research 2002; 108: 37-42.
19. Grottemeyer KH, Scharafinski HW, Husstadt IW. Two – year follow-up of aspirin responder and aspirin non responder. A pilot-study including 180 post-stroke patients. Thromb Res 1993; 78: 1003-7.
20. Mueller MR, Salat A, Stangl P, et al. Variable platelet response to low-dose ASA and risk of limb deterioration in patients submitted to peripheral artery angioplasty. Thromb Haemost 1997; 78: 1003-7.

Поступила 29/04-2010