

# ИЗУЧЕНИЕ ВАРИАБЕЛЬНОСТИ ОТВЕТА НА ПРЕПАРАТЫ АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВОЙ КИСЛОТЫ У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

*Г.М. Хващевская, С.И. Неробеева*

*Белорусский государственный медицинский университет*

Выбор оптимальной дозы АСК (ацетилсалициловой кислоты) базируется на представлениях о том, что ее антитромботический эффект связан с подавлением агрегации тромбоцитов за счет необратимой блокады в них ЦОГ-1 и почти полного подавления продукции тромбоксана А<sub>2</sub>. Особенностью ЦОГ-1 является ее чрезвычайно высокая чувствительность к действию АСК, которая в десятки раз превышает таковую ЦОГ-2, ответственной за продукцию простаглицлина в эндотелии сосудов. Таким образом, в малых дозах АСК, блокируя только ЦОГ-1 и оставляя интактной ЦОГ-2, вызывает преимущественное снижение продукции тромбоксана А<sub>2</sub>, в то время как уровень простаглицлина, мощного естественного вазодилататора и антиагреганта, сохраняется достаточно высоким. В более высоких дозах АСК вызывает подавление обоих изоферментов [2,3]. По мнению С. Patrono, наиболее адекватной дозой АСК является 75мг/сут, поскольку, будучи оптимальной по соотношению эффективности/безопасность, она обладает действием, предупреждающим возникновение инсульта и сосудистой смерти у лиц с цереброваскулярной патологией [5].

Доказано, что биохимическая резистентность к АСК, установленная с помощью различных методов исследования тромбоцитов, – реальный факт, имеющий клиническую значимость и не поддающийся коррекции увеличением дозы АСК. [1,2,3]. Распространенность аспиринорезистентности (АР) во многом зависит от применяемых диагностических тестов и исследований категорий пациентов и колеблется в пределах 5–40% [4]. Общепринятого определения этого состояния нет. Под ним чаще всего понимают неспособность АСК у ряда пациентов в должной мере подавлять функцию тромбоцитов, снижать синтез тромбоксана А<sub>2</sub> и/или удлинять время кровотечения. Не исключено, что термин «вариабельность ответа на аспирин» более точно отражает суть проблемы. Частота развития этого состояния варьирует от 10 до 45% , что само по себе противоречит положительным клиническим результатам применения АСК и сильно зависит от используемых методов диагностики АР. При этом необходимо подчеркнуть, что наиболее частая причина АР – низкая compliance приему АСК. Так, было показано, что 29% пациентов после ИМ имели АР, но 57% из них регулярно АСК не принимали. Более того, только 60% пациентов, которым была назначена АСК, принимали препарат. Анализ, проведенный в клиниках Кливленда, выявил корреляцию между аспиринорезистентностью и клиническими исходами, а также установил, что у пациентов с резистентностью к АСК более чем в три раза возрастает вероятность развития ишемических осложнений в будущем [4,5]. Среди возможных причин развития АР указывают на фармакодинамические взаимодействия АСК с нестероидными противовоспалительными препаратами, наличие нетромбоцитарных источников синтеза тромбоксанов А<sub>2</sub> (эндотелий, моноцитарная/макрофагальная ЦОГ-2), экспрессию ЦОГ-1 во вновь образующихся тромбоцитах, гидролиз АСК эстеразами слизистой обо-

лочки желудочно-кишечного тракта, повышенный синтез тромбосана А2, гиперлипидемии, курение и генетические особенности, обусловленные полиморфизмом гена ЦОГ. АР часто расценивают как один из важнейших недостатков АСК[3,4].

**Цель исследования.** Оценка эффективности применения препаратов ацетилсалициловой кислоты, а также выявление аспиринорезистентности у пациентов с перенесенным инфарктом миокарда (ИМ).

**Задачи:**

1. Провести сравнительный анализ агрегатограмм и выявить эффективность препаратов ацетилсалициловой кислоты у пациентов после перенесенного инфаркта миокарда.

2. Выявить пациентов резистентных к препаратам АСК с помощью методов оценки агрегации тромбоцитов.

**Материалы и методы.** Было обследовано 30 здоровых лиц и 35 пациентов, которые проходили реабилитацию в кардиологическом отделении 11 ГКБ после перенесенного инфаркта миокарда (характеристика пациентов приведена в таблице 1.) Из них 23 – с мелкоочаговым ИМ, 12 – с крупноочаговым. Все пациенты получали АСК (аспикард, полокард) в дозе 75-150мг. Наряду с антиагрегантами проводилась стандартная терапия, включающая β-адреноблокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, нитраты, статины.

Всем пациентам проводилось исследование субъективных, объективных, лабораторных данных, ЭКГ, ЭхоКГ, исследовался липидный спектр крови, двукратно выполнялась оценка агрегации тромбоцитов: в первые часы поступления пациента в стационар и через 10 дней.

Таблица 1

Характеристика пациентов

Количество пациентов, чел.	35
Мужчины/женщины, чел.	22/13
Возраст, лет	64,09 ± 9,86
Инфаркт миокарда, чел (%)	35
мелкоочаговый	23 (65,7%)
крупноочаговый	12(34,3%)
ИМ в анамнезе, чел.	12
Гиперхолестеринемия, чел.	24
Недостаточность кровообращения, чел.	35
I стадия	27
IIa стадия	8
Артериальная гипертензия, чел.	14
II степени	10
III степени	4

Исследование агрегационных свойств тромбоцитов выполнялись на анализаторе агрегации тромбоцитов АТ-2110 «SOLAR». Объектом исследования служила богатая тромбоцитами плазма крови пациентов, стандартизированная по количеству клеток (200–250\*10<sup>9</sup>/л). Для интерпретации полученных данных и сравнительного анализа использовались параметры агрегации тромбоцитов здоровых людей (n=30)

Динамику агрегационных функций тромбоцитов оценивали по следующим показателям:

1) скорость агрегации тромбоцитов (САТ) (%/мин), рассчитываемой через 30 с после начала агрегации.

2) степень агрегации тромбоцитов (СТАТ) (%) — максимальный % светопропускания плазмы.

3) время агрегации тромбоцитов (ВАТ) (с) — время достижения максимального % светопропускания.

Применение АДФ в качестве индуктора агрегации тромбоцитов основано на способности

АДФ связываться с рецепторами плазматической мембраны, что ингибирует активность аденилатциклазы, тем самым снижается в цитоплазме уровень цАМФ, стимулируется высвобождение арахидоновой кислоты и образование тромбоксана А<sub>2</sub>.

**Результаты и их обсуждение.** Проводимая стандартная терапия с комбинацией антиромбоцитарных препаратов оказалась клинически эффективной. По результатам повторных агрегатограмм (через 10 дней) были выделены 2 группы пациентов: лица, достигшие нормо- и умеренной гипоагрегации, 72% (25 человек), и лица, у которых сохранялась повышенная агрегационная активность тромбоцитов, - 28% (10 человек). Из числа лиц второй группы были 5 пациентов, у которых сохранялась повышенная агрегационная активность тромбоцитов, несмотря на повышенную дозу АСК (150 мг в сут.). Данные пациенты были определены как аспиринорезистентные,

Таблица 2

Динамика показателей агрегатограммы у лиц I группы

Показатель	1-е исследование	2-е исследование (через 10 дней)
Степень агрегации, %	48,89±15,29	28,78±13,82
Время агрегации, сек	270,91±110,45	246,64±137,26
Скорость за 30 сек, %/мин	26,98±12,15	18,29±10,52
Количество тромбоцитов, тыс/мкл	240,32±22,91	251,07±22,62

Анализ полученных агрегатограмм установил, что практически все агрегационные кривые у пациентов I группы были однофазными, с четко выраженной первой волной агрегации, после которой в большинстве случаев регистрировалась дезагрегация тромбоцитов. Данные таблицы демонстрируют снижение, как степени, так и скорости агрегации тромбоцитов на фоне лечения препаратами АСК. Уровень тромбоцитов у пациентов первой группы не претерпевал существенных изменений под действием препаратов АСК. Следует отметить, что имело место значительная вариабельность реакции агрегации тромбоцитов на препарат. Так, у 4-х пациентов снижение степени агрегации тромбоцитов было менее 10%, в то же время у 8 из них наблюдалось снижение более чем на 65%.

У лиц второй группы динамика показателей степени и скорости агрегации тромбоцитов не претерпевала существенных изменений.

**Выводы:**

1. На данный момент не существует стандартного метода определения аспиринорезистентности. Контроль показателей агрегатограммы позволит определить чувствительность к препаратам ацетилсалициловой кислоты и выявлять пациентов, резистентных к нему.

2. Лечение препаратами АСК желательно проводить под контролем показателей агрегационной активности тромбоцитов.

**THE STUDY OF VARIABILITY OF RESPONSE TO ASPIRIN IN PATIENTS WITH CORONARY ARTERY DISEASE**

*G.M. Hvaschevskaya, S.I. Nerobeeva*

Selection of the optimal dose of aspirin (acetylsalicylic acid) is based on the idea that its antithrombotic effect is due to inhibition of platelet aggregation through the irreversible blockade in their COX-1 and almost complete suppression of the production of thromboxane A<sub>2</sub>.

The term “variable response to aspirin”, more accurately reflects the nature of the problem.

The incidence of this condition varies from 10 to 45%, which is in itself contrary to the clinical

results of the use of aspirin and depends strongly on the used methods for diagnosis of AR. It should be emphasized that the most common cause of AR - low compliance receiving ASA. It was shown that 29% of patients after myocardial infarction had AR, but 57% of them do not take aspirin on a regular basis. Moreover, only 60% of patients who were prescribed aspirin, taken the drug.

#### Литература.

Агрегация тромбоцитов: методы изучения и механизмы / Самаль А.Б., Черенкевич С.Н., Хмара Н.Ф. – Мн.: Университетское, 1990. – 104 с.

Амосова Е.Н. Аспирин - золотой стандарт профилактики сердечно-сосудистых заболеваний // Здоров'я України. – 2005. – Т. 10. – С. 14–15.

Применение антитромбоцитарных препаратов (по материалам рекомендаций Рабочей группы по применению антитромбоцитарных препаратов у больных атеросклерозом Европейского общества кардиологов (2004 г.)) // Клиническая фармакология и терапия. – 2004. — Т.13 (3). — С.1—8.

Berent R., Sinzinger H. «Aspirin – resistance»? A few critical considerations on definition, terminology, diagnosis, clinical value, natural course of atherosclerotic disease, and therapeutic consequences // Vasa. – 2011. – Vol. 40 (6). – P. 429–438.

Patrono S., Rocco V. Феномен резистентности к антитромбоцитарным препаратам // Практична ангіологія. – 2008. – Т. 1. – С. 58–67.