

Феномен резистентности к антитромботическому действию аспирина и пути его преодоления

Я.И. Ашихмин

О.М. Драпкина

Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова

Клиника пропедевтики внутренних заболеваний, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко

Резюме: антитромбоцитарная терапия сегодня общепризнано является необходимым звеном полноценной схемы лечения пациентов с высоким риском сердечно-сосудистых катастроф, включая больных с установленной ишемической болезнью сердца (ИБС). На протяжении десятилетий нишу антиагреганта первого выбора занимает аспирин, однако его применение далеко не всегда позволяет предотвратить развитие инфаркта или инсульта. Зачастую это обусловлено срывом всей линии профилактической терапии, но в ряде случаев ответственной за развитие сердечно-сосудистой катастрофы оказывается именно индивидуальная резистентность к аспирину. Настоящая статья рассматривает практические аспекты назначения антитромбоцитарных препаратов, контроля за терапией дезагрегантами, а также ситуации, когда резистентность к аспирину можно заподозрить. Обсуждаются перспективы применения в широкой клинической практике клопидогреля, являющегося современной альтернативой аспирину, подчас более эффективной.

Ключевые слова: резистентность к аспирину, антитромбоцитарная терапия, антиагреганты, клопидогрел, агрегометрия

ВВЕДЕНИЕ

На сегодняшний день в кардиологической практике активно используются два антиагреганта¹ – аспирин и клопидогрел. Их эффективность в предотвращении сердечно-сосудистых катастроф у пациентов высокого риска не вызывает сомнений.

Приём аспирина в качестве средства **вторичной профилактики**, по данным метаанализа, обобщившего результаты 287 рандомизированных исследований ($n > 200\,000$), способен снизить риск развития последующих сердечно-сосудистых катастроф в целом на $\frac{1}{4}$; нефатального ИМ – на $\frac{1}{3}$, нефатального инсульта – на $\frac{1}{4}$, а сердечно-сосудистой смертности – на $\frac{1}{6}$ [1].

Аспирин эффективен в первичной и вторичной профилактике инфаркта (исследования TPT, HOT, PPP) и ишемического инсульта (исследования CAST и IST). Доказана эффективность применения данного препарата в целях профилактики тромботических осложнений при нестабильной стенокардии, стабильной стенокардии напряжения (SAPAT). В случае мерцательной аритмии аспирин уступает по эффективности непрямым антикоагулянтам, обеспечивая, тем не менее, снижение риска развития сердечно-сосудистых катастроф на 24 % [2].

В завершившемся недавно клиническом исследовании аспирина в первичной профилактике у женщин старше 45 лет ($n = 39\,876$), проведённом Ridker и соавт., обнаружилось, что аспирин способен предотвращать у этой группы пациентов *развитие ишемического инсульта* ($\downarrow 24\%$), но не ИМ, при статистически незначимом увеличении риска геморрагического инсульта. В подгруппе женщин старше 65 лет аспирин, тем не менее, значимо снижал и риск ИМ, и ишемического инсульта, и сердечно-сосудистых катастроф в общем [3].

Важным вопросом является **применение антиагрегантов как средства первичной профилактики сердечно-сосудистых катастроф**. Ежедневный приём аспирина в малых дозах оправдан у лиц старше 45 – 50 лет, находящихся в группах **высокого риска** развития сердечно-сосудистых катастроф, то есть имеющих риск $> 5\%$ по системе SCORE [4].

Аспирин известен более 100 лет, что в определенной мере обуславливает известный консерватизм в отношении выбора данного препарата как ключевого антиагреганта. Как мы увидим ниже, аспирин не лишен недостатков. На протяжении последних лет появляется все больше свидетельств преимущества нового антиагреганта клопидогреля над аспирином в отношении эффективности и переносимости (CAPRIE, [4]). Именно в связи с более высокой эффективностью нагрузочные дозы клопидогреля рекомендованы в качестве основы схемы

¹ Освещение других препаратов, обладающих антиагрегантным действием, таких как дипиридамол, пероральные ингибиторы тромбина, тиклопидин, но не нашедшим широкого применения в клинической практике по причине низкой эффективности (дипиридамол) или высокого риска развития жизнеугрожающих побочных эффектов (ксимелагатран, тиклопидин) выходит за рамки данной работы.

лечения острого инфаркта миокарда и профилактики тромбозов при проведении коронарной ангиопластики.

Одной из перспективных точек приложения клопидогреля в будущем может стать доказанная резистентность к аспирину, которой посвящена данная работа.

КАРДИОФАРМАКОЛОГИЯ АНТИАГРЕГАНТОВ

Основой антиагрегантного действия аспирина, принимаемого в малых дозах (40 – 325 мг), является его способность необратимо ингибировать фермент циклооксигеназу-1 (ЦОГ-1), блокируя таким образом каскад превращения арахидоновой кислоты в простагландины и тромбоксан A₂ (ТхА₂), рис. 1 и 2.

Резкое снижение синтеза данных субстанций предотвращает реакцию агрегации тромбоцитов, индуцированную АДФ и норадреналином. Действие препарата развивается уже через 30 – 60 мин. после приёма per os, что является предпосылкой для его назначения при развивающемся остром коронарном синдроме.

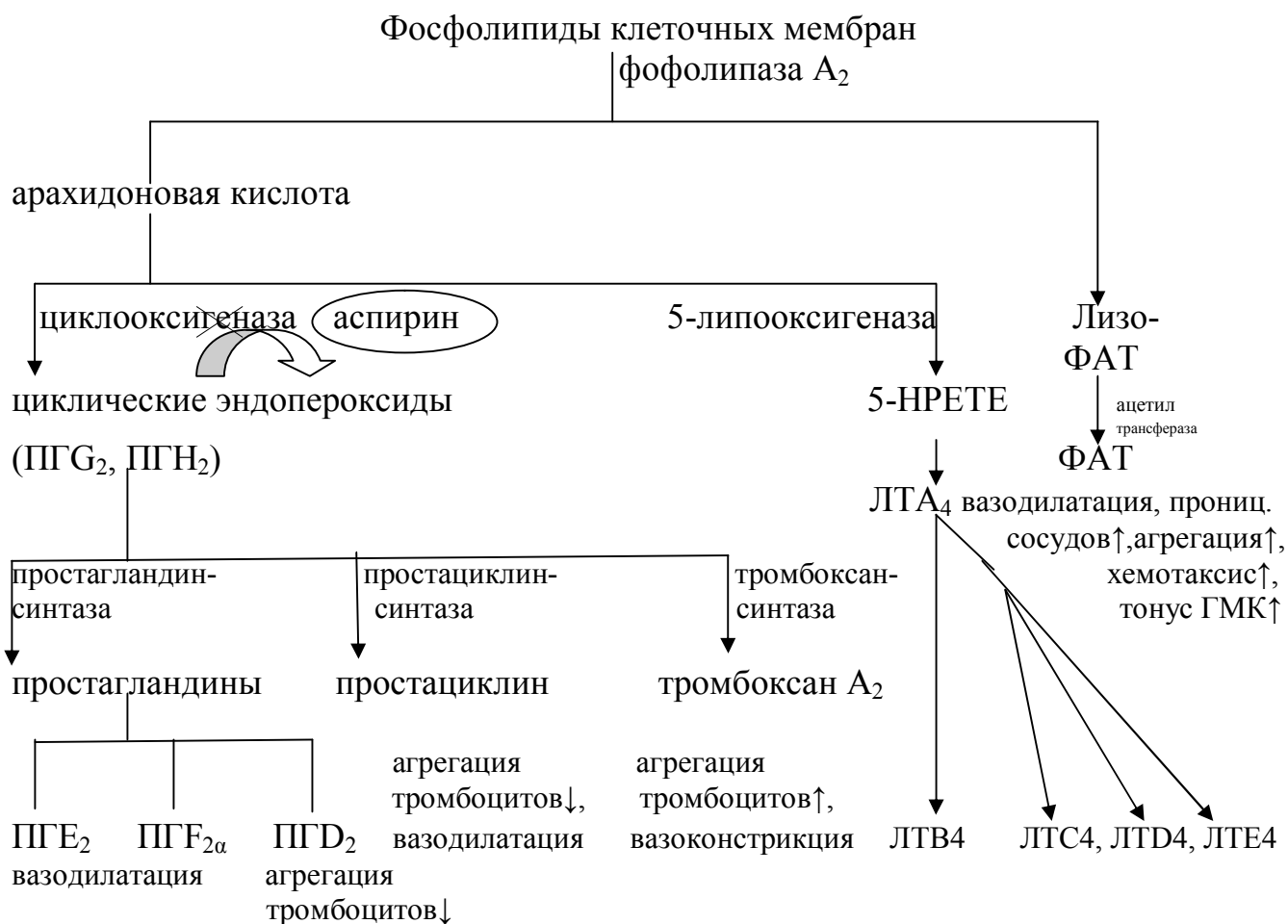


Рисунок 1. Точка приложения действия аспирина в каскаде арахидоновой кислоты. ПГ – простагландины; ЛТ – лейкотриены; ФАТ – фактор активации тромбоцитов; 5-НРЕТЕ – гидропероксиэйкозотетраеновая кислота. Заметим, что аспирин не перекрывает

липооксигеназный путь модификации арахидоновой кислоты, что может играть роль в патогенезе бронхиальной астмы.

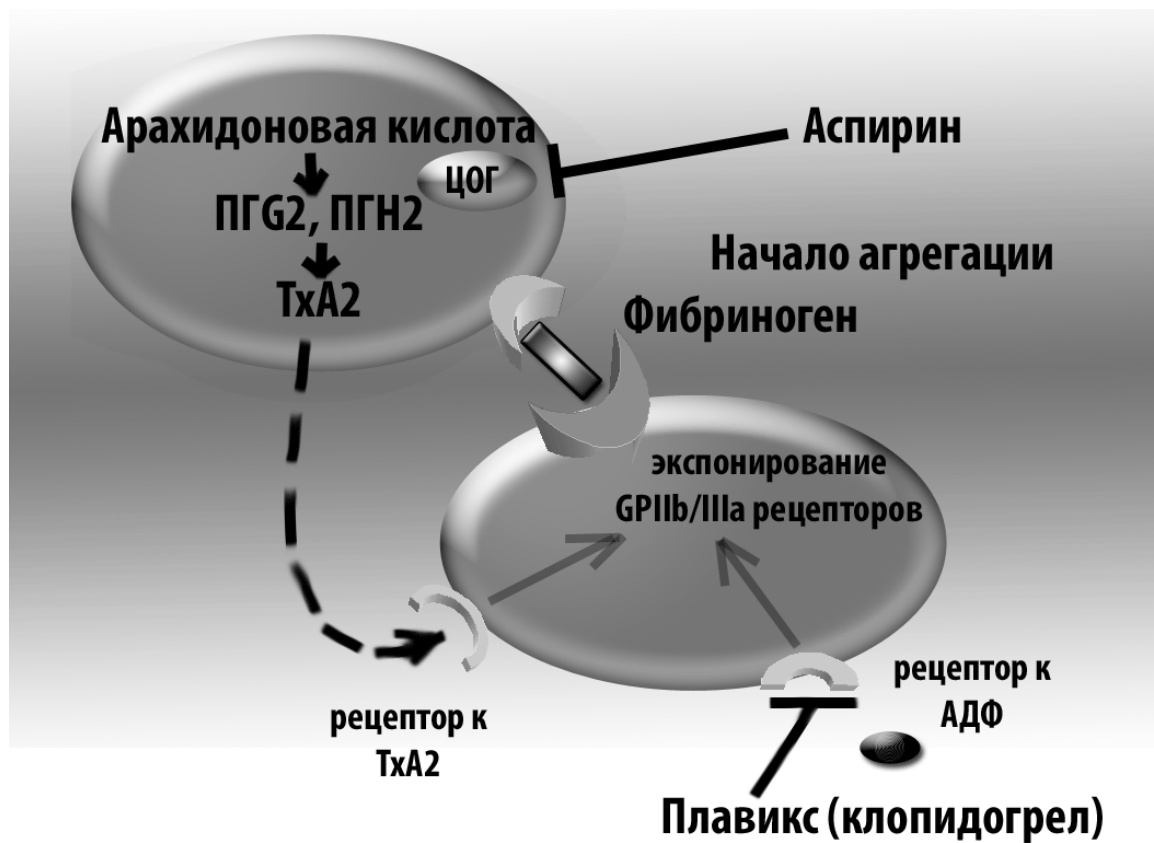


Рисунок 2. Механизм действия антиагрегантов на уровне тромбоцитов в общих чертах. Снижая синтез тромбоксана, ацетилсалициловая кислота (аспирин) опосредованно ингибирует экспонирование на поверхности тромбоцитов ключевых для агрегации IIb/IIIa гликопротеиновых рецепторов. Однако имеются и другие пути активации этих рецепторов, например коллагеном (на рисунке не показано) или АДФ. Новый антиагрегант – клопидогрел – действует непосредственно на уровне рецепторов к АДФ, при их блокировании достигается глубокое подавление агрегации тромбоцитов. Таким образом, как видно из рисунка, действие клопидогреля не зависит от блокирования синтеза тромбоксана, что потенциально может обуславливать выигрыш в эффективности.

Аспирин подвергается пресистемной элиминации, а большая часть попавшего в кровоток препарата быстро гидролизуется, поэтому его $T_{1/2}$ составляет не более 15–20 мин. Однако антитромбоцитарное действие аспирина продолжается ещё около 10 дней, что соответствует времени жизни тромбоцитов. После однократного приёма аспирина активность ЦОГ тромбоцитов восстанавливается на 10 % в течение каждого последующего дня, что связано с появлением новых тромбоцитов в кровотоке.

Важно заметить, что аспирин подавляет образование как проагрегантного тромбоксана, так и антиагрегантного простациклина (рис. 1). Преимущественно дезагрегантное действие этого препарата определяется тем, что пулы ингибированной аспирином ЦОГ-1 эндотелиоцитов восстанавливаются посредством синтеза новых молекул этого фермента, в то время как в лишенных ядра тромбоцитах её ресинтез оказывается невозможным.

Антиагрегантная активность может быть объяснена и с позиций фармакодинамики. Аспирин, как уже указывалось, подвергается пресистемной элиминации в печени, при этом эндотелий сосудов большого круга кровообращения оказывается частично защищённым от его действия в отличие от тромбоцитов, постоянно проходящих по синусоидам печени. Таким образом, аспирин **в малых дозах** создаёт благоприятные условия для продолжения синтеза простациклина эндотелием на фоне ингибирования продукции тромбоксана тромбоцитами, что и обуславливает антитромботическое действие данного препарата.

Как Вы можете видеть, равновесие тромбоксан/простациклин на фоне приема аспирина сдвигается в сторону образования последнего, однако нестабильность данного соотношения в ряде клинических ситуаций может быть причиной снижения эффективности аспирина и даже развития серьёзных побочных эффектов.

Циклооксигеназы являются достаточно распространенными ферментами, и их повсеместное ингибирование может служить причиной развития множества нежелательных реакций. Например, продукты лейкотриена A_4 (см. рис. 1) представляют собой не что иное, как медленную субстанцию анафилаксии [5]. При ингибировании ЦОГ арахидоновая кислота начинает метаболизироваться именно по этому пути, что может вызвать прогрессирование бронхиальной астмы или аллергических заболеваний. Защитный потенциал слизистой желудка также во многом обуславливается простациклином. Высокие локальные концентрации аспирина на поверхности слизистой желудка могут быть причиной ее повреждения, вплоть до развития язвенных дефектов, которые длительное время могут оставаться безболевыми по причине наличия у аспирина анальгетического эффекта.

Кроме того, в ряде случаев применяемая даже в небольших дозах ацетилсалициловая кислота уменьшает выведение мочевой кислоты из организма, что может стать причиной острого приступа подагры у предрасположенных пациентов [6]. Требуется определенная осторожность и при назначении аспирина лицам с дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы.

Эти обстоятельства являлись предпосылками к созданию более эффективного и безопасного антиагреганта – клопидогреля, лишенного указанных недостатков. Основа лучшего профиля эффективности/переносимости клопидогреля в сравнении с аспирином заключается в селективности его действия, направленного против тромбоцитарных рецепторов к АДФ, что

обуславливает сведение системных эффектов к минимальному количеству.

Тромбоциты с необратимо заблокированными клопидогрелем рецепторами остаются под его действием на протяжении всего срока жизни. Дозозависимое подавление агрегации тромбоцитов наблюдается уже через 2 часа после приема клопидогреля и достигает стабильных значений к 3-му – 5-му дню применения клопидогреля в дозе 75 мг 1 раз в день [7]. При применении насыщающей дозы клопидогреля (300, 600 или 900 мг) глубокое подавление агрегации тромбоцитов достигается в первые часы приема, что обуславливает необходимость как можно более скорого применения таких доз клопидогреля в случае развития ОИМ без элевации сегмента ST. Кроме того, в последних рекомендациях ВНОК по лечению острого коронарного синдрома, выходящих в декабре 2007 года, указывается необходимость использования клопидогреля также и при ОИМ с элевацией сегмента ST.

Плейотропные эффекты антиагрегантов

Подавление агрегации тромбоцитов, по всей видимости, не является единственным объяснением антитромботического действия аспирина. На сегодняшний день, в мировой науке уже поднят вопрос о возможных *плейотропных эффектах аспирина* [8], среди которых наиболее существенными представляются перечисленные ниже.

- *Имеются данные о том, что аспирин замедляет рост атеромы.*
- *Угнетая продукцию трансформирующего фактора роста и замедляя перекисную модификацию ЛНП, этот препарат может замедлять пролиферацию гладкомышечных клеток в атеросклеротической бляшке.*
- *Аспирин, вероятно, способен стимулировать синтез ферритина в эндотелиальных клетках, который потенциально может приводить к возрастанию в них антиоксидантного потенциала.*
- *Аспирин, принимаемый в малых дозах в течение 2-х месяцев, уменьшает продукцию такого медиатора воспаления, как IL-1 β .*
- *Аспирин также влияет на фибринолиз, увеличивая его, возможно, за счёт ацетилирования фибриногена или увеличения его пористости. Это действие аспирина отмечается при применении его в высоких дозах (650 мг два раза в день).*
- *Аспирин снижает уровень С-реактивного белка как у больных ИБС, так и у здоровых добровольцев (показано в исследовании PHS; аспирин назначался в дозе 325 мг через день), которые имеют наиболее высокие концентрации С-реактивного белка в плазме.*
- *Обладая некоторой NO-модулирующей активностью, аспирин может ингибировать активацию тромбоцитов, иницируемую нейтрофилами.*
- *Рост антитромботического потенциала комбинации аспирин плюс абциксимаб, возможно, обусловлен ацетилированием P α /P β рецепторов тромбоцитов, приводящим к увеличению их аффинности к данным моноклональным антителам.*

Как показали недавние исследования [9], клопидогрел также обладает важными

позитивными плейотропными эффектами: антиоксидантным и противовоспалительным, а также **увеличивает биодоступность эндотелиального оксида азота** у пациентов с ИБС. Интересно, что аспирин в прямом сравнительном эксперименте оказывается лишенным этих положительных свойств.

РЕЗИСТЕНТНОСТЬ К АСПИРИНУ. Высокая эффективность аспирина в предотвращении тромботических осложнений сердечно-сосудистых заболеваний оправдывает его широкое применение в кардиологической практике. Однако в ряде случаев клиницисты сталкиваются с сердечно-сосудистыми катастрофами, развившимися *на фоне* приёма аспирина. Правомерно ли списывать подобные эпизоды именно на резистентность к аспирину, или здесь мы сталкиваемся с состояниями, оказывающимися за рамками современной *профилактической антитромбоцитарной* терапии как таковой?

Действительно, в случае артериитов или эмболических инсультов потенциальное снижение эффективности аспирина легко объяснимо, и возможности *антитромботической* терапии, основанной на антикоагулянтах, оказываются шире. Так, назначение антикоагулянтов при мерцательной аритмии снижает риск развития эмболических осложнений, в том числе инсульта, более значимо, нежели аспирин [2].

В постановке вопроса о клинической значимости феномена резистентности к аспирину сыграли роль два фактора. Во-первых, ещё в ранних работах, посвященных изучению индивидуальной чувствительности к дезагрегантному действию аспирина, было выявлено, что таковая сильно варьировала, но клинические следствия этого явления не были определены. Во-вторых, во всех дальнейших клинических испытаниях аспирина выделялась группа людей, в которой назначение данного препарата не предупреждало развитие грозных тромботических осложнений.

По всей видимости, резистентность к аспирину биохимически характеризуется неспособностью аспирина адекватно подавлять продукцию TxA_2 . Необходимо учитывать, что сопутствовать этому может общее тяжёлое состояние пациента (например, определяемое нестабильностью атеросклеротической бляшки), ограничивающее действенность профилактической антитромботической терапии в целом.

Поиск доказательств того, что именно сниженная чувствительность к аспирину может служить причиной срыва линии антитромботической терапии, оказался непростой задачей. Рассмотрим наиболее значимые исследования, посвящённые резистентности к аспирину.

ИЗУЧЕНИЕ РЕЗИСТЕНТНОСТИ К АСПИРИНУ. Одной из работ, раскрывающих зависимость между выявленной лабораторными методами резистентностью к аспирину и частотой сердечно-сосудистых катастроф, является исследование Gum, Topol и соавт. [10]. В

нём приняли участие 325 пациентов, страдающих сердечно-сосудистыми заболеваниями и принимавших аспирин в дозе 325 мг в сут. Было обнаружено, что 18 пациентов (5,5 %) из этой выборки оказались резистентными к аспирину, а у 78 пациентов (23,8 %) чувствительность к этому препарату была снижена.

Для получения этих данных использовался *метод оптической агрегометрии*, который можно считать «золотым стандартом» оценки функции тромбоцитов.

Принцип данного теста основан на изменении светопропускания образца богатой тромбоцитами плазмы (PRP) при образовании тромбоцитарных агрегатов. Богатая тромбоцитами плазма мутна, но сразу после добавления индуктора (АДФ, арахидоновой кислоты) начинается агрегация тромбоцитов и выпадение их конгломератов в осадок, следствием чего и является просветление плазмы, увеличение её светопропускания. Постепенно оно приближается к таковому у бедной тромбоцитами плазмы (PPP). PRP и PPP получают путём центрифугирования крови при низких и высоких оборотах соответственно.

Кривая изменения интенсивности прошедшего через образец света записывается в форме агрегатограммы, и по ней делают выводы о степени и скорости агрегации тромбоцитов. При этом на листке коагулограммы как правило проставляется лишь максимальная амплитуда агрегации в процентах.

Чем же может быть полезно это исследование в клинике? В случае чувствительности к аспирину происходит значимое снижение амплитуды агрегации *после его назначения*. Как правило, падение амплитуды агрегации, индуцированной АДФ, на ≈ 60 % расценивается как достаточное, несмотря на то, что данный метод всё ещё не стандартизован. Дополнительным признаком ответа на аспирин является исчезание после его назначения второй волны АДФ-индуцированной агрегации, связанной с дегрануляцией тромбоцитов. При резистентности к аспирину снижения агрегометрического ответа может не наблюдаться.

Подчеркнём, что больные с распространённым атеросклерозом и тяжёлой сердечной недостаточностью, а также лица с патологией тромбоцитов могут иметь изначально низкие агрегационные ответы, что затрудняет интерпретацию метода.

Вернёмся к эксперименту Gum, Torol и соавт. Исследователи получили другие цифры распространённости резистентности к аспирину в той же выборке с использованием такого анализатора функции тромбоцитов, как PFA-100. При использовании этого метода резистентность к аспирину выявлялась уже у 31 пациента (9,5 %). Интересно, что только у четырёх лиц из этой группы резистентность была показана и с помощью оптической агрегометрии.

PFA-100 использует в своей работе ёмкость, имеющую пору малого диаметра (147 мкм), прободающую коллагеновую мембрану, покрытую адреналином или АДФ. Столь изящная

конструкция необходима для эмуляции стенки поврежденного кровеносного сосуда. При проведении исследования в аппарате создается вакуум, и кровь из картриджа начинает поступать через апертуру, где тромбоциты вступают в контакт с коллагеновой мембраной. Тут же запускаются реакции адгезии, а спустя некоторое время, агрегации тромбоцитов. Тромбоциты постепенно закрывают апертуру, прекращая дальнейшее поступление крови. По времени полного закрытия апертуры как раз и судят о функциональном состоянии тромбоцитов в образце крови. Достоинством данной системы является возможность сравнительно быстрого анализа агрегации тромбоцитов в цельной крови.

После получения данных результатов исследовательская группа под руководством д-ра Torol продолжила свою работу. Спустя 3 года этими учёными было показано, что резистентность к аспирину, выявленная с помощью оптической агрегометрии, способствует росту вероятности развития инфаркта миокарда и инсульта, а также общей смертности. В группе чувствительных к аспирину лиц частота указанных эпизодов составила 10 % против 24 % в группе резистентных к аспирину ($p = 0.03$) [11].

В исследовании Poulsen и соавт. (2003) изучалась связь между инфарктом миокарда и выявленной посредством PFA-100 резистентностью к аспирину [12]. Критериями для включения в исследование были подозреваемый инфаркт миокарда (ИМ) и приём аспирина до госпитализации как минимум в течение 7 дней. Из 283 обследованных пациентов резистентность к аспирину была показана у 23 больных (38 %) с установленным ИМ и у 41 человека (18 %) без ИМ в анамнезе ($p=0,0015$).

В исследовании Kiss и соавт. (2003) оптическая агрегометрия проводилась у 2425 человек, принимавших антитромбоцитарные препараты (аспирин в дозах 100 – 325 мг/сут, тиклопидин в дозе 500 мг/сут или их комбинацию) и у 150 человек, не получавших подобной терапии [13]. В качестве индукторов использовались АДФ, коллаген, адреналин, арахидоновая кислота. Резистентность к аспирину констатировалась в том случае, если агрегационный ответ после приёма аспирина снижался менее чем на 64 % для коллагена, 62 % для АДФ, 59 % для адреналина. Интересно, что эти значения получили при вычитании из средней величины максимальной амплитуды агрегации удвоенного стандартного отклонения амплитуды агрегации, полученного после анализа агрегатограмм 150 пациентов, находящихся в контрольной группе.

Согласно Kiss и соавт., резистентность к аспирину была установлена у 596 (26,9 %) из 2425 пациентов, принимавших аспирин, а резистентность к тиклопидину – у 4 больных из 60 (6,6 %) принимавших тиклид. Все больные (62 человека), получавшие комбинированную терапию аспирином и тиклопидином оказались чувствительными к антиагрегантной терапии агрегометрически.

В основу исследования HOPE, проведённого под руководством Eikelboom (2002, 2004), легла идея о том, что непосредственной причиной аспиринорезистентности может быть продолжение синтеза TxA_2 на фоне приёма аспирина. Биохимически обоснованной альтернативой технически сложному способу непосредственного измерения концентраций TxA_2 в плазме крови стал метод количественного анализа содержания в моче одного из его относительно стабильных метаболитов – 11-дегидротромбоксана B_2 (11-ДТxB₂).

Исследование HOPE показало, что существует положительная корреляция между концентрацией 11-ДТxB₂ в моче и частотой сердечно-сосудистых эпизодов на фоне приёма аспирина (n=976). Так, 244 (25 %) пациента с наибольшими концентрациями 11-ДТxB₂ в моче имели риск развития инфаркта миокарда, инсульта и смерти от сердечно-сосудистых причин в 2,9 раз превышающий таковой у 244 (25 %) пациентов с наименьшими концентрациями 11-ДТxB₂. Также было обнаружено, что наиболее высокие концентрации ДТxB₂ определяются у пациентов с избыточной массой тела, заболеваниями периферических сосудов и у курящих лиц [14, 15].

Zimmerman и соавт. (2003) продемонстрировали распространённость резистентности к аспирину у пациентов, перенесших АКШ. Забор плазмы осуществлялся за день перед операцией АКШ и через 1, 5 и 10 дней после нее. Производилась оценка амплитуды агрегации, активности ЦОГ, уровня синтеза тромбоксана и дегрануляции α -гранул тромбоцитов [16].

Аспирин значительно снижал амплитуду агрегации и ингибировал синтез тромбоксана, а также дегрануляцию α -гранул тромбоцитов в образцах плазмы, взятых до операции. Но эти эффекты аспирина существенно нивелировались после проведённой АКШ. На 10 день чувствительность тромбоцитов к аспирину *in vitro* частично восстанавливалась, однако *in vivo* аспирин в дозе 100 мг в день *per os* оставался по-прежнему неэффективным.

Целью исследования Sane и соавт. [17] была оценка распространённости резистентности к аспирину у больных застойной сердечной недостаточностью (ФВ ЛЖ < 40 %, II – III ФК СН по NYHA). Анализировались пробы крови 88 амбулаторных больных, принимавших аспирин как минимум в течение месяца. При обобщении данных, полученных путём оптической агрегометрии, агрегометрии в цельной крови и с использованием PFA-100, резистентными к аспирину оказались 50 пациентов (56,8 %).

Таким образом, было показано, что резистентность к аспирину является клинически значимым феноменом, требующим поиска путей решения.

ВОЗМОЖНЫЕ ПРИЧИНЫ РЕЗИСТЕНТНОСТИ К АСПИРИНУ И ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ СПОСОБЫ ЕЁ ПРЕОДОЛЕНИЯ.

Особый интерес представляет раскрытие внутренних механизмов резистентности к

аспирину. В практическом отношении важно найти надёжные пути решения проблемы аспиринорезистентности.

Weber [18] предложил деление резистентности к аспирину на три типа. **Тип I**, обозначенный как *фармакокинетический*, характеризуется ингибированием аспирином продукции TxA_2 и агрегации тромбоцитов *in vitro* при отсутствии его эффективности *in vivo*, измеренной агрегометрически. При **типе II**, *фармакодинамическом*, аспирин оказывается неэффективным как *in vitro*, так и *in vivo*. К **типу III** относятся ситуации, при которых значимая активация тромбоцитов наблюдается на фоне ингибированного синтеза TxA_2 (*псевдорезистентность*).

Таким образом, в тип I логично вписываются все случаи неправильной, недостаточной дозировки аспирина. Но слепое наращивание дозы этого препарата может не принести ожидаемой пользы, пагубно сказавшись на состоянии ЖКТ.

Одним из возможных путей преодоления резистентности к аспирину I типа является добавление аспирина непосредственно в пробирку при постановке агрегации. Это может быть тактическим шагом при наличии у пациента, получающего аспирин, высокой амплитуды агрегации тромбоцитов. Снижение амплитуды агрегации после добавления аспирина в пробирку с плазмой больного при проведении агрегации может служить основанием к увеличению дозы аспирина, принимаемой *per os* на несколько сотен мг, обычно до 325 мг/день. Именно такая доза аспирина рекомендуется к применению пациентам высокого риска с фибрилляцией предсердий при наличии противопоказаний к приему варфарина [19].

В действительности, ряд исследователей, в том числе Cerletti и соавт. [20], аргументируют пользу повышения дозировки аспирина с 80 до 160 мг/сут также и более значимым снижением содержания ДТxB_2 в моче и плазме крови при использовании дозы 160 мг/сут.

Назначение аспирина в дозе 500 мг/сут представляется Santos и соавт. [21] также в качестве способа преодоления некоторых форм резистентности типа III. Согласно результатам их исследований, такие дозы препарата способны предотвратить активацию тромбоцитов, обусловленную их взаимодействием с эритроцитами.

Здесь стоит отметить, что агрегометрическая оценка функции тромбоцитов сегодня не является рутинным методом исследования и не рекомендована ESC к широкому использованию в клинической практике, во многом по причине нестардатизованности. В большинстве случаев изменение режима, усиление антитромботической терапии (замена аспирина на более эффективный препарат клопидогрел) обосновано в случае развития сердечно-сосудистых катастроф на фоне приёма аспирина (см. ниже).

Ключи к пониманию резистентности типа II может дать исследование биохимии ЦОГ.

Возможным путем образования тромбоксана A_2 представляется производство простагландина H_2 (PgH_2) с помощью интенсивно регенерируемой ЦОГ-1 макрофагов или эндотелиальных клеток. PgH_2 затем может доставляться в тромбоциты, разрешая продукцию тромбоксана A_2 без участия ингибированной тромбоцитарной ЦОГ.

Изофермент ЦОГ-2, экспрессия которого регулируется цитокинами, ингибируется аспирином в малых дозах в 170 раз слабее, чем ЦОГ-1. Было высказано предположение, что именно ЦОГ-2 может нести ответственность за синтез TxA_2 и PgH_2 на фоне приёма аспирина. Эта молекула может активно экспрессироваться макрофагами непосредственно в атеросклеротической бляшке.

Данные против ведущей роли ЦОГ-2 были получены в работе Zimmerman и соавт. [16]. Они установили, что концентрация тромбоцитарной ЦОГ-2 к 5-ому дню после операции АКШ увеличивалась в 16 раз. Однако назначение селективного ингибитора ЦОГ-2 целекоксиба не влияло на синтез тромбоксана у асперинорезистентных больных. С другой стороны, ингибитор тромбоксансинтазы и антагонист тромбоксановых рецепторов тербогрел эффективно подавлял образование тромбоксана как до, так и после шунтирования.

Исследователи предположили, что резистентность к аспирину у больных, перенесших АКШ, может быть обусловлена срывом ингибирования тромбоцитарной ЦОГ-1 вследствие нарушения связывания аспирина с этим ферментом или гиперэкспрессии ЦОГ-1.

Эти данные согласуются с сообщениями о генетическом полиморфизме внутри изозимов ЦОГ-1, который может быть причиной снижения чувствительности этого фермента к аспирину. В то же время, полиморфизм внутри ЦОГ-2, активно изучающийся ввиду вероятного значения в развитии диабета (Konheim и соавт., 2003), рака лёгких (Camra и соавт., 2003), прямой кишки и др., мог обусловить её низкую чувствительность к целекоксибу в работе Zimmerman. Вместе с тем недостаточное падение амплитуды агрегации после АКШ в этом же исследовании может определяться массовым выбросом новых тромбоцитов с неингибированной ЦОГ-1. Наряду с этим, меньший диаметр юных форм тромбоцитов может служить оптическим объяснением относительно высоких агрегометрических ответов. На сегодняшний день широко обсуждается вклад полиморфизма различных рецепторов тромбоцитов в резистентность к аспирину. В качестве заинтересованных аллелей обозначим:

- $PIA1/PIA2$ (кодируют варианты рецепторов $IIb/IIIa$),
- $C807T$ (рецепторы Ia/IIa),
- $C-5T$ Kozak (гликопротеины $Ib\alpha$) [22],
- а также $P2Y1/P2Y12$ (рецепторы тромбоцитов к АДФ) [23].

Сообщения о роли конкретных полиморфизмов в генезе резистентности к аспирину на сегодняшний день сильно разнятся и порой противоречат друг другу, поэтому их освещение

выходит за рамки настоящего обзора.

Резистентность к аспирину, выявляемая агрегометрически, может сопутствовать гиперлипидемии. По данным исследования Friend и соавт. (2003), 69 % пациентов с гиперлипидемией имеют сниженные ответы на аспирин (n=56) [24]. Работ, показывающих изменение чувствительности к аспирину на фоне гиполипидемической терапии, на сегодняшний день не проводилось.

Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), могут конкурировать с аспирином за сайт ацетилирования на молекуле ЦОГ-1, при этом антитромбоцитарное действие аспирина нивелируется. Впервые это было показано на примере ибупрофена и индометацина в начале 80-годов. Эти НПВС подавляли антиагрегантный эффект аспирина как при назначении до начала терапии аспирином, так и в комбинации с ним. Несмотря на то, что и аспирин, и другие НПВС атакуют молекулу ЦОГ-1 по сер-530, в случае связывания ибупрофена и индометацина энергетически более выгодной для молекулы ЦОГ-1 оказывается такая конформация, которая разрешает дальнейшую продукцию ТхА₂ на фоне приёма аспирина в малых дозах. Именно таким представляется механизм возникновения вторичной резистентности к аспирину.

Kurth и соавт. (2003) отмечают, что кардиопротективный эффект аспирина может нивелироваться лишь при систематическом приёме НПВС [25].

Следующие практические моменты врач обязательно должен учесть при назначении аспирина:

- Аспирин может назначаться только в случае постоянного адекватного контроля артериального давления (<140 и 90 мм рт.ст.) [4],
- Необходимость ежедневного приёма аспирина в малых дозах (50 – 200 мг). При превышении порога дозы аспирина в 200 мг значимо возрастает риск кровотечений при недостоверном росте эффективности [26].
- Уровень тромбоцитов, возраст пациента старше 70 лет, а также возможность наличия коагулопатий (эти факторы потенциально могут увеличивать риск геморрагических осложнений, в том числе инсульта, однако в целом соотношение риск/польза у аспирина благоприятное).
- Состояние ЖКТ. Аспирин противопоказан при язвенно-эрозивных поражениях в фазе обострения и тяжёлой печёночной недостаточности. Комбинация аспирина с блокаторами протонной помпы или мизопростолом может повысить безопасность приёма препарата, в том числе в случае хронического гастрита. Кишечно-растворимая форма аспирина в сравнении с традиционной не показала лучший профиль

эффективность/безопасность, в то время как компоненты оболочки таблетки могут служить источником снижения эффективности аспирина, особенно у лиц с ожирением [27].

- Следует избегать постоянного приёма других НПВС, в особенности ибупрофена, что, с одной стороны, может обусловить снижение эффективности аспирина, а с другой – усиление ulcerогенного действия.
- Возможность ослабления активности некоторых иАПФ, в частности эналаприла, при сочетании с аспирином. По всей видимости, такие иАПФ как рамиприл и лизиноприл практически с аспирином не взаимодействуют. Подчеркнем, что данные последнего метаанализа исследований совместного применения аспирина с иАПФ свидетельствуют об отсутствии снижения кардиопротективного действия иАПФ у пациентов с гипертензией, принимающих аспирин.
- Риск возникновения аллергических реакций у пациентов с бронхиальной астмой и полипозом носа.

КЛОПИДОГРЕЛ VS. АСПИРИН

Практикующие клиницисты сегодня часто сталкиваются с инсультами и инфарктами, развившимися у лиц, регулярно принимающих аспирин. Вне зависимости от того, «повинен» ли в срыве превентивной терапии аспирин *per se* или недостаточно эффективными оказались антигипертензивная и гиполипидемическая терапия, схема лечения таких пациентов должна подвергаться критическому анализу в ключе необходимости усиления.

Способы коррекции антигипертензивной терапии разнообразны, имеют хорошую доказательную базу и патогенетическое обоснование. Например, у пациентов, перенесших инсульт на фоне постоянного приема блокаторов кальциевых каналов логичным представляется добавление эффективного антагониста ангиотензиновых рецепторов, такого как апроверель, ввиду наибольшего потенциала препаратов этой группы в профилактике инсульта [4].

Какие же возможности имеются в арсенале практикующих врачей в плане усиления антитромбоцитарной терапии? Это, в первую очередь, препарат клопидогрел. Доказательная база превосходства клопидогреля над аспирином в отношении эффективности и переносимости была получена по завершении крупного ($n > 19$ тыс. человек) исследования CAPRIE, в котором напрямую (с использованием двойного слепого метода) сравнивались аспирин (325 мг 1 р/д) и клопидогрел (75 мг 1 р/д). Было продемонстрировано статистически достоверное превосходство клопидогреля над аспирином в отношении предотвращения сердечно-сосудистых катастроф на 8,7 % ($p = 0,043$). Еще большая эффективность клопидогреля была показана у лиц с атеросклеротическим поражением периферических артерий, что нашло свое

отражение в основных Рекомендациях по предотвращению сердечно-сосудистых катастроф Европейского общества кардиологов, в них же указывается, что клопидогрел можно назначать в случае плохой переносимости аспирина. В действительности, при применении клопидогреля нежелательные реакции со стороны ЖКТ наблюдаются реже, а бронхообструкция и обострение бронхиальной астмы практически не наблюдаются. Кроме того, клопидогрел хорошо сочетается с иАПФ.

Немаловажно, что превосходство клопидогреля над аспирином было наиболее значимым в группе пациентов с сахарным диабетом II типа. Лечение тысячи пациентов с диабетом в течение года клопидогрелем может предотвратить дополнительно до 38 сердечно-сосудистых катастроф [28].

Открытым остается вопрос о том, чем определяются преимущества клопидогреля над аспирином: более высокой эффективностью клопидогреля или высокой резистентностью к аспирину. Завесу тайны здесь отчасти приоткрывает исследование, проведенное Johnston [29], показавшее более высокую эффективность клопидогреля у лиц, резистентных к аспирину. Интересно, что в недавно завершенном исследовании CHARISMA в группах лиц, не переносивших сердечно-сосудистые осложнения, побочные эффекты превысили выигрыш от эффективности двойной антитромбоцитарной терапии, было продемонстрировано превосходство комбинированной терапии аспирином и клопидогрелем в рамках вторичной профилактики сердечно-сосудистых катастроф, то есть у лиц с предположительно более высоким риском резистентности к аспирину.

Важным в практическом отношении обстоятельством являются новые рекомендации АСС/АНА по антитромбоцитарной терапии у пациентов, перенесших ангиопластику с установкой стентов, выделяющих лекарства. Вне зависимости от причины тромбоза стента, которой может служить и резистентность к аспирину, в данном случае необходимо использование двойной антитромбоцитарной терапии (аспирин плюс клопидогрел). Если пациент по экономическим или иным причинам не может принимать клопидогрел в течение 12 месяцев, это является серьезным аргументом против установки выделяющего лекарства стента [30].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Раскрытие молекулярных основ феномена резистентности к аспирину является первым шагом на пути к *индивидуализированной* антитромбоцитарной терапии. Сегодня мы наблюдаем, как ширится круг показаний к применению нового антиагреганта клопидогреля [31], а также к комбинированной терапии антиагрегантами и антикоагулянтами (WARIS-II).

С большой долей уверенности можно сказать, что в XXI веке адекватное лечение состояний, находящихся сейчас за пределами возможностей антитромбоцитарной терапии,

будет разработано. С одной стороны, эффективными в этом поле могут оказаться препараты нового поколения, такие как клопидогрел. С другой стороны, успеху будет способствовать совершенствование профессионализма кардиологов, которые решают сложные задачи подбора индивидуальной схемы лечения и тонкой дифференцировки между состоянием резистентности к одному из препаратов и недостаточностью подобранной терапии в целом.

Список литературы

1. McConnel H. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients // BMJ 2002; 324: 71-86
2. Segal J. et al. Prevention of thromboembolism in atrial fibrillation: a meta-analysis of trials of anticoagulants and antiplatelet drugs // J. Gen. Intern. Med 2000; 15: 56-67
3. Ridker P. et al. A Randomized Trial of Low-Dose Aspirin in the Primary Prevention of Cardiovascular Disease in Women // NEMJ, 2005, Vol. 352:1293-1304
4. Mancia G, et al. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). Journal of Hypertension, 2007. 25(6):1105-1187
5. Middleton Elliott/ Allergy: Principles & Practice, 5th ed, Mosby, 1998
6. Справочник Видаль. Лекарственные препараты в России, М.: АстраФармСервис, 2007 г.
7. Physician Desk Reference, Electronic library CD, 2005
8. Altman R. et al. The antithrombotic profile of aspirin. Aspirin resistance, or simply failure // Thromb. J. 2004. 2:1
9. Heitzer T et al. Clopidogrel Improves Systemic Endothelial Nitric Oxide Bioavailability in Patients With Coronary Artery Disease: Evidence for Antioxidant and Antiinflammatory Effects Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 2006;26;1648-1652
10. Gum P., Topol E. et al. Profile and prevalence of aspirin resistance in patients with cardiovascular disease // Am. J. Cardiol. 2001 Aug 1;88(3):230
11. Gum P., Topol E. 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
12. Poulsen T. et al. Aspirin resistance in patients with acute myocardial infarction: is it of any clinical importance? // Europ. Heart J. Vol 24, suppl., 2003
13. Kiss R. et al. Aspirin and tiklopidine resistance in cardiovascular patients. Multicentre database of 2425 patients aimed to standardize the laboratory control of antiplateled therapy. // Europ. Heart J. Vol 24, suppl., 2003
14. Eikelboom J. Aspirin resistance // BMJ 2004;328:477-479
15. Eikelboom J. 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.
16. Zimmermann N. et al. Functional and Biochemical Evaluation of Platelet Aspirin Resistance After Coronary Artery Bypass Surgery // Circulation 2003, 108:542-7
17. Sane D. et al. Frequency of aspirin resistance in patients with congestive heart failure treated with antecedent aspirin //

Am. J. Cardiol 2002, 90:893-5

18. Weber A.-A. et al . Towards a definition of aspirin resistance: a typological approach // Platelets. 2002 Feb;13(1):37-40

19. Рекомендации ВНОА по проведению клинических электрофизиологических исследований, катетерной абляции и имплантации антиаритмических устройств, 2005

20. Cerletti C. et al. Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Differences Between Two Low Dosages of Aspirin May Affect Therapeutic Outcomes // Clin. Pharmacokinet. 2003; 42(12):1059-1070.

21. Santos M. et al. Prothrombotic effects of erythrocytes on platelet reactivity. Reduction by aspirin. // Circulation 1997, 95:63

22. Macchi L. et al. Resistance in vitro to low-dose aspirin is associated with platelet P1A1 (GP IIIa) polymorphism but not with C807T(GP Ia/IIa) and C-5T Kozak (GP Ibalpha) polymorphisms // J. Am. Coll. Cardiol. 2003 Sep 17;42(6):1115-9

23. Patrick A. et al. P2Y12 regulates platelet adhesion/activation, thrombus growth, and thrombus stability in injured arteries // J. Clin. Invest. 2003 August 1; 112 (3): 398–406

24. Friend M. et al. Platelet responsiveness to aspirin in patients with hyperlipidaemia // BMJ 2003, 326:82-3.

25. Kurth T. et al.: Inhibition of Clinical Benefits of Aspirin on First Myocardial Infarction by Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs // Circulation 2003, 108:1191-5

26. Peters RJ, Mentha SR, Fox KA et al. Effects of aspirin dose when used in combination with clopidogrel... // Circulation 2003; 108: 1682-1687

27. Айнетдинова Д.Х., Удовиченко А.Е., Сулимов В.А. Резистентность к антитромбоцитарным препаратам у больных ИБС // РФК 2007; 2:61-69

28. Bhatt DL, Chew DP, Hirsch AT, et al. Superiority of clopidogrel versus aspirin in patients with prior cardiac surgery. Circulation 2001; 103:363-8.

29. Johnston C. Plavix Provides Benefits ASA Non-Responders. American Stroke Association meeting, New Orleans, 2000

30. Grines CL, Bonow RO, Casey DE et al. Prevention of premature discontinuation of dual antiplatelet therapy... // Circulation 2007; 115: 813-818

31. Jneid H. et al. Aspirin and clopidogrel in acute coronary syndromes: therapeutic insights from the CURE study // Arch. Intern. Med. 2003 May 26;163(10):1145-53