

Предикторы вторичной резистентности к ацетилсалициловой кислоте у больных пожилого возраста с ишемической болезнью сердца

В.Ю. Лишневская, Л.А. Бодрецкая, Н.Н. Коберник, Е.И. Парасюк, И.С. Коренькова, А.Ю. Галецкий, О.В. Коркушко

ГУ «Институт геронтологии им. Д.Ф. Чеботарева НАМН Украины», Киев

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ишемическая болезнь сердца, пожилой возраст, ацетилсалициловая кислота, резистентность

Проблема индивидуальной нечувствительности (резистентности) к антитромбоцитарным препаратам, в первую очередь, к ацетилсалициловой кислоте (АСК) как наиболее широко используемому антиагреганту, в последние годы является одной из главных нерешенных проблем современной кардиологии [1, 4, 12].

После того как в метаанализе значительного количества исследований у различных категорий пациентов выявили достоверную зависимость частоты сосудистых осложнений от наличия лабораторной резистентности к препарату и в результате подтверждения в многочисленных локальных наблюдениях значимости нескорригированной агрегационной активности тромбоцитов в развитии острых инфарктов и инсультов стало очевидным, что стандартное рутинное назначение АСК не решает проблему профилактики тромботических осложнений, а вопрос резистентности к АСК требует отдельного изучения [8, 9].

Согласно современным представлениям, резистентность к АСК может быть первичной, обусловленной наличием генетических полиморфизмов, приводящих к нарушению функционирования ферментных систем, ответственных за метаболизм АСК либо за ее взаимодействие с системой циклооксигеназ, и вторичной, развивающейся при длительном регулярном приеме препарата [1, 5, 10].

Подавляющее большинство исследований по вопросу резистентности к АСК посвящено первичному отсутствию чувствительности к препарату, и этот феномен в них рассматривают статично – как имеющийся факт отсутствия достаточного ингибирования агрегационной

активности тромбоцитов на фоне приема АСК [1].

Вместе с тем, особую клиническую значимость и серьезную опасность для пациентов представляет именно вторичная, приобретенная резистентность. В данном случае снижение чувствительности к АСК происходит на фоне длительного приема препарата и является важным механизмом прогрессирования заболевания и развития острых сосудистых событий у пациентов, вынужденных отказаться от медикаментозной антитромботической терапии. При этом своевременная диагностика развившейся резистентности крайне затруднена, что еще больше увеличивает риск возникновения острых сосудистых осложнений [1, 3, 7].

В сожалению, феномен вторичной аспирино-резистентности широко распространен. Так, F. Pulcinelli и соавторы наблюдали за 150 пациентами, принимавшими АСК с целью первичной профилактики ишемической болезни сердца (ИБС) в связи с наличием двух и более факторов сердечно-сосудистого риска. До и на фоне лечения определяли аденозиндифосфат(АДФ)-индуцируемую и коллаген-индуцируемую агрегацию тромбоцитов. По результатам наблюдения, в течение первых 2 мес АСК достоверно подавляла агрегацию тромбоцитов, по сравнению с исходными значениями, однако затем этот эффект ослабевал. Через 2 года коллаген-индуцируемая агрегация была значительно выше, чем спустя 2 мес от начала терапии ($P < 0,05$). Ту же тенденцию отмечали и для АДФ-зависимой агрегации. Чувствительность к АСК не зависела от дозировки препарата, а также наличия артериальной гипертензии или гиперхолестеринемии.

С. Patrono и соавторы, наблюдая за уровнем агрегации тромбоцитов у больных, получавших АСК в течение 2 лет, обнаружили, что уже через 2 мес у 27 % больных она не только не снизилась, но и в ряде случаев даже повысилась. Спустя 2 года количество таких больных увеличилось до 53 % [6, 11].

Ретроспективный анализ историй болезни 1789 больных 60–89 лет с ИБС, находившихся под наблюдением в кардиологическом отделении ГУ «Институт геронтологии им. Д.Ф. Чеботарева НАМН Украины» с 2000 по 2010 год, показал, что за время наблюдения вторичная резистентность к АСК развилась у 39 % пациентов, регулярно принимавших препарат. При этом у 12 % пациентов, изначально чувствительных к препарату, резистентность проявилась через 1 год наблюдения, у 21 % – через 2 года. Через пять лет приема АСК агрегационная активность тромбоцитов оказалась повышенной у 39 % пациентов [2].

Учитывая, что вторичная резистентность к АСК, вероятнее всего, возникает под влиянием экзогенных и эндогенных факторов, целью настоящего исследования было изучить предикторы развития вторичной резистентности к ацетилсалициловой кислоте у больных пожилого возраста с ишемической болезнью сердца.

Материал и методы

Проанализированы данные агрегатометрии и истории болезни 1789 больных 60–89 лет с ИБС, находящихся на длительном наблюдении в ГУ «Институт геронтологии им. Д.Ф. Чеботарева НАМН Украины». Все они длительно и регулярно принимали АСК в дозе 75–100 мг/сут.

Всем больным ежегодно определяли агрегационную активность тромбоцитов на двухканальном лазерном анализаторе 230LA («Биола», Россия) турбидиметрическим методом. Оценивали уровень спонтанной и индуцированной агрегации тромбоцитов. В качестве индукторов использовали АДФ в конечной концентрации 5 мкмоль/л, адреналин в конечной концентрации 1 мкмоль/л. На кривых светопропускания оценивали степень агрегации тромбоцитов.

Первичную резистентность диагностировали у пациентов с повышенным уровнем агрегационной активности тромбоцитов (спонтанной – выше 6 %, индуцированной – выше 25 %) при первичном назначении препарата.

Критерием развития вторичной резистентности считали стойкое увеличение уровня спонтанной и индуцированной агрегации тромбоцитов (соответственно выше 6 и 25 %) на фоне регулярного приема АСК на очередном этапе обследования.

У всех пациентов с сохранившейся чувствительностью к АСК и с развившейся резистентностью к препарату был проведен анализ клинико-демографических показателей, предположительно значимых для развития аспиринорезистентности (табл. 1).

Предикторы развития вторичной резистентности к АСК определяли методом пошагового дискриминантного анализа. Для проведения расчетов и динамического наблюдения за больными была разработана компьютерная база данных с помощью программного обеспечения Excel XP и статистической программы Statistica for Windows v. 8.0

Результаты и их обсуждение

Согласно данным агрегатометрии, за период наблюдения вторичная резистентность к АСК развилась у 579 из 1789 пациентов.

Сравнительный анализ клинико-демографических показателей групп пациентов с различной чувствительностью к АСК показал, что на этапе текущего обследования лица с сохраненной чувствительностью к АСК и первичной резистентностью к аспирину по избранным критериям достоверно не различались (см. табл. 1). При этом в группе с вторичной нечувствительностью к АСК достоверно чаще встречались курящие, пациенты с сердечной недостаточностью (СН), с СД с концентрацией глюкозы натощак более 8 ммоль/л. Также у пациентов этой группы было повышено содержание общего холестерина (ХС) в плазме крови, достоверно снижен уровень холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП), снижены фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ), показатель микроциркуляции (ПМ), более выражена эндотелиальная дисфункция, о чем свидетельствует достоверное уменьшение ПМ на пике реактивной гиперемии (ПМмакс.).

Также вторичная резистентность к АСК ассоциировалась с прогрессированием и дестабилизацией течения ИБС, о чем свидетельствовало изменение клинической картины заболевания (увеличение частоты и продолжительности

Таблица 1

Клиническая характеристика больных пожилого возраста с ИБС в зависимости от наличия резистентности к АСК и сохраненной чувствительности к препарату

Показатель	Частота выявления (%) в группах пациентов		
	чувствительных к АСК (n=906)	с первичной резистентностью (n=304)	с вторичной резистентностью (n=579)
Мужчины	62	58	68
Женщины	38	42	32
Курение (более 10 сигарет в день)	32	35	41
Стенокардия I–II ФК	23	28	23
III–IV ФК	19	22	56
СН I–IIA стадии	41	46	33
IIБ–III стадии	3	34	67
Гипертоническая болезнь	61	67	89
СД			
компенсированный	36,5	40,1	33,2
некомпенсированный	19,8	18,4	32,8
	Величина показателя (M±m) в группах		
Длительность ишемии, мин/сут	4,3±1,2	5,5±1,3	21,3±4,1*
Общий ХС, ммоль/л	5,4±0,4	5,5±0,2	7,4±0,3*
Триглицериды, ммоль/л	2,6±0,2	2,3±0,2	3,7±0,2*
ХС ЛПВП, ммоль/л	0,98±0,30	0,96±0,10	0,89±0,20*
ПМ, мл·мин ⁻¹ /100 г	2,3±0,2	2,5±0,2	1,2±0,1*
Вязкость 100 с ⁻¹	4,1±0,2	4,1±0,1	4,5±0,2
ПМмакс., мл·мин ⁻¹ /100 г	4,7±0,2	4,6±0,3	4,1±0,2*
ФВ ЛЖ, %	62,5±4,1	59,3±4,6	47,2±3,2*

Примечание. * – различия показателей достоверны по сравнению с таковыми у пациентов, чувствительных к АСК ($P < 0,05$).

приступов стенокардии и их эквивалентов), появление либо увеличение выраженности отеков, одышки. При инструментальном обследовании отмечено значительное увеличение длительности суточной ишемии по данным суточного мониторирования ЭКГ (табл. 2) как по сравнению с чувствительными к препарату пациентами, так и по сравнению с обследованием, проведенным ранее у тех же больных на фоне сохраненного эффекта АСК и нормального уровня агрегационной активности тромбоцитов.

Полученные данные позволяют сделать вывод о сопряженности вторичной резистентности к АСК с особенностями течения ИБС.

Однако это предположение может быть только эмпирическим, поскольку резистентность к АСК является на сегодняшний день доказанным самостоятельным предиктором возникновения сердечно-сосудистой смерти, и клиническое состояние пациентов данной группы может быть следствием длительного некорригированного повышения агрегационной активности тромбоцитов, также, согласно нашим данным, являющейся предиктором развития острых фатальных коронарных событий у больных старшего возраста с ИБС [1, 3].

Вместе с тем, ретроспективный анализ историй болезней показал, что пациенты с развившейся впоследствии резистентностью к АСК по сравнению с группой чувствительных к препарату существенно различались по ряду клинических и биохимических параметров. Так, среди них было достоверно больше курящих, лиц с впервые выявленным СД и имеющих СД с некомпенсированным уровнем глюкозы. Также у обследованных этой группы было достоверно увеличено содержание общего ХС и фибриногена, при этом сократительная способность миокарда и кровоток в микрососудах были несколько снижены (табл. 3).

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о наличии вероятных предвестников развития вторичной резистентности к АСК у больных пожилого возраста с ИБС.

С целью подтверждения этого предположения был проведен многофакторный пошаговый дискриминантный анализ, который показал наличие статистически достоверной связи вторичной резистентности к АСК с несколькими включенными в анализ показателями (рисунок).

Среди модифицированных факторов риска наибольшее влияние на развитие резистентно-

Таблица 2

Клиническое состояние обследованных больных старше 60 лет с ИБС

Показатель	Величина показателя (M±m) в группах пациентов		
	сохранивших чувствительность к АСК (n=108)	с развившейся резистентностью к АСК (n=42)	
		до развития резистентности	на фоне развившейся резистентности
Количество приступов стенокардии в сутки	1,3±0,2	1,5±0,3	4,9±0,6*°
Наличие одышки при стандартной бытовой нагрузке, %	35,2±3,1	34,6±2,6	67,1±4,8*°
Длительность суточной ишемии, мин	5,4±0,3	6,5±0,3	34,3±0,9*°
Необходимость приема антиангинальных средств, %	10,2±0,6	17,6±1,2	48,5±3,1*°

Примечание. Различия показателей достоверны по сравнению с таковыми: * – у больных, сохранивших чувствительность к АСК ($P < 0,05$); ° – у этих пациентов до развития резистентности ($P < 0,05$).

сти к АСК оказал высокий (более 7,0 ммоль/л) уровень ХС в плазме крови. При указанном превышении содержания ХС риск развития резистентности к АСК увеличивался в 4,51 раза. Потенциальную значимость для снижения чувствительности к АСК имели наличие сахарного диабета, концентрация глюкозы выше 8,5 ммоль/л как у пациентов с СД в анамнезе, так и у лиц с впервые выявленной гипергликемией, ФВ ЛЖ менее 50 %, курение более 10 сигарет в день, и нарушение кровотока в микрососудах – ПМ менее 1,1 мл·мин⁻¹/100 г и ПМмакс. менее 4,0 мл·мин⁻¹/100 г.

Специфичность и предсказывающая ценность положительного результата данных предикторов в большинстве случаев превышает 50 % (табл. 4, 5), что позволяет говорить о достаточно высокой точности выбранных показателей для прогноза

риска развития вторичной резистентности к АСК у больных старшего возраста с ИБС.

Выявленные высокие (более 60 %) показатели предсказывающей ценности отрицательного результата свидетельствуют о низком риске развития вторичной резистентности к АСК у больных старшего возраста с ИБС, имеющих перечисленные показатели ниже пороговых значений.

Таким образом, согласно полученным данным, практически у половины больных пожилого возраста с ИБС на фоне приема АСК отсутствует адекватная коррекция функционального состояния тромбоцитов. При этом у 39 % обследованных резистентность к препарату является приобретенной (вторичной). Это указывает на необходимость регулярного контроля эффективности антитромбоцитарной терапии, особенно у пациентов, выкуривающих более 10 сигарет в

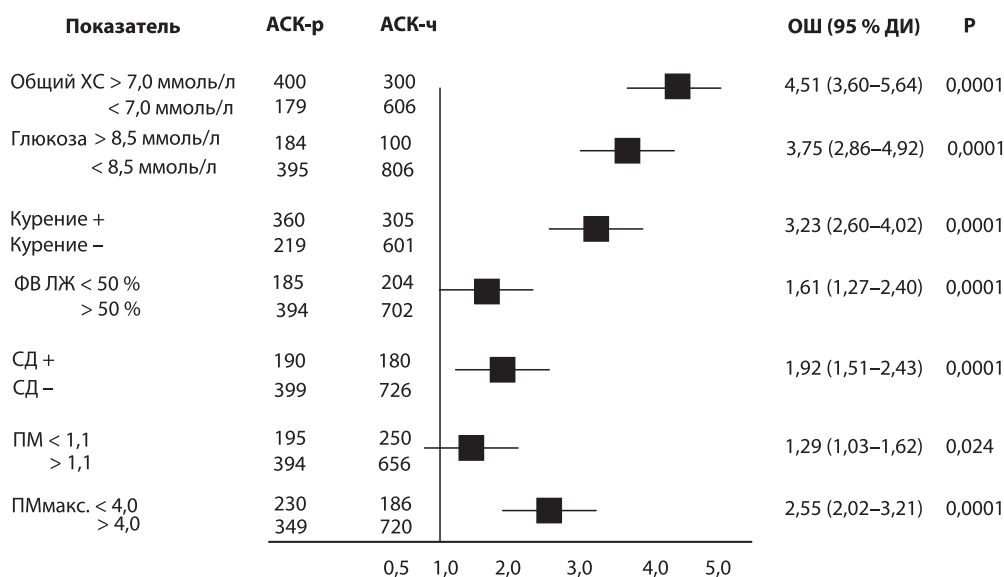


Рисунок. Факторы риска развития резистентности к АСК у больных пожилого возраста с ИБС. АСК-р – пациенты, резистентные к АСК; АСК-ч – пациенты, чувствительные к АСК; ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал.

Таблиця 3

Клиническая характеристика больных пожилого возраста с ИБС с развившейся резистентностью к АСК и сохраненной чувствительностью к препарату (ретроспективные данные)

Показатель	Частота выявления (%) в группах больных	
	чувствительных к АСК (n=906)	с вторичной резистентностью (n=579)
Мужчины	62	68
Женщины	38	32
Курение (более 10 сигарет в день)	33	41
Стенокардия I–II ФК	24	54
III–IV ФК	10	25
СН I–IIA стадии	3	53
IIБ–III стадии	17	47
Гипертоническая болезнь	61	75
СД компенсированный	28,4	25
некомпенсированный	25	39,7
	Величина показателя (M±m) в группах	
Длительность ишемии, мин/сут	4,3±0,2	12,5±1,1
Общий ХС, ммоль/л	5,4±0,1	7,6±0,2
Триглицериды, ммоль/л	2,6±0,2	3,8±0,3
ХС ЛПВП, ммоль/л	0,98±0,10	0,9±0,1
ПМ, мл·мин ⁻¹ /100 г	2,3±0,2	1,5±0,1
Вязкость 100 с ⁻¹	4,1±0,3	4,4±0,2
ПМмакс, мл·мин ⁻¹ /100 г	4,7±0,1	4,2±1,1
ФВ ЛЖ, %	65,7±3,6	52,4±2,1

день, имеющих некомпенсированный СД с концентрацией глюкозы более 8,5 ммоль/л, ФВ ЛЖ менее 50 %, признаки выраженного нарушения кровотока в микрососудах и эндотелиальной дисфункции.

Пациентам с выявленной резистентностью к АСК требуется замена на антитромбоцитарный

Таблиця 5

Предсказующая ценность положительного и отрицательного результатов предикторов развития вторичной резистентности к АСК у больных пожилого возраста с ИБС

Показатель	Предсказующая ценность положительного результата, % [95 % ДИ]	Предсказующая ценность отрицательного результата, % [95 % ДИ]
Общий ХС > 7,0 ммоль/л	0,57 [0,54–0,59]	0,77 [0,75–0,79]
Глюкоза > 8,5 ммоль/л	0,65 [0,59–0,69]	0,65 [0,63–0,67]
Курение	0,54 [0,51–0,57]	0,73 [0,71–0,75]
ФВ ЛЖ < 50 %	0,48 [0,43–0,51]	0,64 [0,62–0,65]
СД	0,51 [0,47–0,56]	0,64 [0,63–0,66]
ПМ < 1,1 мл·мин ⁻¹ /100 г	0,44 [0,40–0,47]	0,62 [0,61–0,64]
ПМмакс. < 4,0 мл·мин ⁻¹ /100 г	0,55 [0,51–0,59]	0,67 [0,65–0,69]

Таблиця 4

Чувствительность и специфичность предикторов развития вторичной резистентности к АСК у больных пожилого возраста с ИБС

Показатель	Чувствительность, % [95 % ДИ]	Специфичность, % [95 % ДИ]
Общий ХС > 7,0 ммоль/л	0,69 [0,66–0,72]	0,67 [0,65–0,69]
Глюкоза > 8,5 ммоль/л	0,32 [0,29–0,34]	0,89 [0,87–0,90]
Курение	0,62 [0,59–0,65]	0,66 [0,64–0,68]
ФВ ЛЖ < 50 %	0,32 [0,29–0,35]	0,77 [0,75–0,79]
СД	0,32 [0,29–0,35]	0,80 [0,78–0,82]
ПМ < 1,1 мл·мин ⁻¹ /100 г	0,33 [0,37–0,39]	0,72 [0,70–0,74]
ПМмакс. < 4,0 мл·мин ⁻¹ /100 г	0,39 [0,37–0,43]	0,79 [0,77–0,81]

препарат с альтернативным механизмом действия (клопидогрель, прасугрель, дисгрин, дипиридамо́л), устранение факторов риска развития резистентности к АСК и коррекция терапии с учетом клинического состояния больного и степени протромбогенной активности системы гемостаза.

Выводы

1. По результатам ретроспективного анализа, у 12 % пациентов в возрасте 60–89 лет с ишемической болезнью сердца, изначально чувствительных к ацетилсалициловой кислоте, резистентность к препарату проявилась через 1 год наблюдения, у 21 % – через 2 года, у 39 % – через 5 лет.

2. На этапе текущего обследования в группе с вторичной нечувствительностью к ацетилсалициловой кислоте достоверно чаще встречались курящие, пациенты с сердечной недостаточностью, лица, имеющие сахарный диабет с уровнем глюкозы натощак более 8,5 ммоль/л. Кроме

того, у пациентов этой группы относительно группы контроля отмечалось достоверное повышение уровня общего холестерина в плазме крови, снижение уровня липопротеинов высокой плотности, фракции выброса левого желудочка и показателя микроциркуляции, а также была более выражена эндотелиальная дисфункция, о чем свидетельствовало достоверное уменьшение показателя микроциркуляции на пике реактивной гиперемии.

3. Вторичная резистентность к ацетилсалициловой кислоте ассоциировалась с прогрессирующим и дестабилизацией течения ишемической болезни сердца, о чем свидетельствовало изменение клинической картины заболевания (увеличение частоты и продолжительности приступов стенокардии и их эквивалентов), появление либо увеличение выраженности отеков, одышки, увеличение длительности времени суточной ишемии по данным суточного мониторирования электрокардиограммы.

4. Среди модифицированных факторов риска наибольшее влияние на развитие вторичной резистентности к ацетилсалициловой кислоте оказал высокий (более 7,0 ммоль/л) уровень холестерина в плазме крови – отношение шансов 4,51 (95 % доверительный интервал 3,60–5,64), наличие сахарного диабета – отношение шансов 1,92 (1,51–2,43), концентрация глюкозы выше 8,5 ммоль/л как у пациентов с сахарным диабетом в анамнезе, так и у лиц с впервые выявленной гипергликемией – отношение шансов 3,75 (2,86–4,92), фракция выброса левого желудочка менее 50 % – отношение шансов 1,61 (1,27–2,40), курение более 10 сигарет в день – отношение шансов 3,23 (2,60–4,02) и нарушение кровотока в микрососудах – показатель микроциркуляции менее 1,1 мл·мин⁻¹/100 г – отношение шансов 1,29 (1,03–1,62) и уменьше-

ние показателя микроциркуляции на пике реактивной гиперемии менее 4,0 мл·мин⁻¹/100 г – отношение шансов 2,55 (2,02–3,21).

Литература

1. Коркушко О.В., Лишневецкая В.Ю. Тромбоциты (физиология, морфология, возрастные и патологические особенности, антитромбоцитарная терапия). – К.: Медкнига, 2011. – 240 с.
2. Лишневецкая В.Ю., Калмыков М.П. Прогностическая значимость агрегационной активности тромбоцитов для определения продолжительности предстоящей жизни больных ИБС пожилого и старческого возраста // Пробл. старения и долголетия. – 2006. – № 4. – С. 351–357.
3. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients // Brit. Med. J. – 2002. – Vol. 324. – P. 71–86.
4. Biondi-Zoccai G., Lotrionte M. Aspirin resistance in cardiovascular disease // Brit. Med. J. – 2008. – Vol. 336. – P. 166–167.
5. Campbell C.L., Steinhubl S.R. Variability in response to aspirin: do we understand the clinical relevance? // J. Thromb. Haemost. – 2005. – Vol. 3. – P. 665–669.
6. Cattaneo M. Laboratory detection of 'aspirin resistance': what test should we use (if any)? Advance Access originally published online on June 22, 2007 // Eur. Heart J. – 2007. – Vol. 28 (14). – P. 1673–1675.
7. Gorog D.A., Sweeny J.M., Fuster V. Antiplatelet drug 'resistance'. Part 2: laboratory resistance to antiplatelet drugs—fact or artifact? // Nat. Rev. Cardiol. – 2009. – Vol. 6. – P. 365–373.
8. Jaapjan D., Snoep M.S., Marcel M.C. et al. Association of laboratory-defined aspirin resistance with a higher risk of recurrent cardiovascular events a systematic review and meta-analysis // Arch. Intern. Med. – 2007. – Vol. 167 (15). – P. 1593–1599.
9. Krasopoulos G., Brister S.J., Beattie W.S., Buchanan M.R. Aspirin resistance and risk of cardiovascular morbidity: systematic review and meta-analysis // Brit. Med. J. – Vol. 10. – P. 1136.
10. Lordkipanidze M., Pharand C., Schampaert B. et al. A comparison of six major platelet function tests to determine the prevalence of aspirin resistance in patients with stable coronary artery disease // Eur. Heart J. – 2007. – Vol. 28. – P. 1702–1708.
11. Patrono C. et al. Platelet-active drugs: the relationships among dose, effectiveness, and side effects. The Seventh ACCP Conference of Antithrombotic and Thrombolytic Therapy 2004 // Chest. – 2004. – Vol. 126. – P. 234–264.
12. Wenaweser P., Tsuchida K., Vaina S. et al. Late stent thrombosis following drug-eluting stent implantation: data from a large, two-institutional cohort study. Presented at the World Congress of Cardiology 2006, Barcelona, September 2–5, 2006.

Поступила 05.08.2011 г.

Predictors of secondary resistance to acetylsalicylic acid in elderly patients

V.Yu. Lishnevskaya, L.A. Bodretskaya, N.N. Kobernik, Ye.I. Parasiuk, I.S. Korenkova, A.Yu. Galetskii, O.V. Korkushko

The article discussed issues of secondary resistance to acetylsalicylic acid that is especially dangerous in patients needing continuous antiplatelet therapy. A retrospective analysis of medical records of patients who developed aspirin resistance, has been conducted, Risk factors have been identified that have the greatest impact on the development of this phenomenon. Predictors of the development of secondary aspirin resistance have been identified: a high (more than 7.0 mmol/L) cholesterol level in blood plasma; presence of diabetes mellitus; a glucose level above 8.5 mmol/L both in patients with a history of diabetes and in other persons with newly detected hyperglycemia; left ventricular ejection fraction under 55 %; smoking of more than 10 cigarettes a day; a disturbed blood flow in microvessels (a microcirculation index less than 1.1 ml/min); and a level of endothelium-dependent vasodilation under 4.0 ml·min⁻¹/100 g.