

Оценка эффективности и безопасности применения ацетилсалициловой кислоты у пациентов с ишемической болезнью сердца

В.И. Волков, О.Е. Запровальная, А.Э. Багрий, Т.А. Хомазюк, В.В. Родионова

ГУ «Институт терапии им. Л.Т. Малой НАМН Украины», Харьков
Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького
Днепропетровская государственная медицинская академия

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ацетилсалициловая кислота, ишемическая болезнь сердца, аспирино-резистентность, 11-дегидротромбоксан B_2

Ацетилсалициловая кислота (АСК) среди множества медикаментозных препаратов занимает особое место. Несмотря на то, что АСК в качестве лекарственного средства впервые использовали более 100 лет назад, она является едва ли не единственным препаратом в истории медицины, не потерявшим своей актуальности и востребованности до настоящего времени. В доступной на сегодняшний день медицинской литературе первое упоминание о применении АСК (попытка лечения глюкозурии) встречается еще в 1902 г. [24]. Последующее использование АСК в качестве болеутоляющего и жаропонижающего средства заставило обратить внимание на ее антитромботический эффект, проявившийся в развитии кровотечений после тонзилэктомии [5]. В конце 1940-х гг. появились первые сообщения о влиянии АСК на время свертываемости крови. В 1949 г. P. Gibson уже рассматривал возможность применения АСК в лечении сосудистых заболеваний [10], а в 1950 г. L. Craven предлагал использовать ее для профилактики коронарного тромбоза [6]. Таким образом, именно АСК открыла новое, «антитромботическое» направление в лечении и профилактике острых сердечно-сосудистых событий и положила начало новому классу лекарственных средств – антиагрегантов. В современной медицине невозможно представить лечение и профилактику сердечно-сосудистых заболеваний без АСК, которая и сегодня остается золотым стандартом антитромбоцитарной терапии [1, 3, 17].

Механизмы, лежащие в основе эффектов АСК при сердечно-сосудистых заболеваниях, начали изучать с конца 1960-х годов (H.J. Weiss, L. Aledort,

J. O'Brien и др.), когда впервые были установлены антиагрегантные свойства АСК [23]. В 1971 г. исследователи J.R. Vane, J.B. Smith и A.L. Willis раскрыли механизм ее антитромбоцитарного действия, в основе которого лежит необратимое ингибирование циклооксигеназы тромбоцитов (ЦОГ) с последующим блокированием синтеза из арахидоновой кислоты простагландинов [22]. Следствие ингибирования ЦОГ – угнетение функции тромбоксан-синтетазы и, в результате, уменьшение образования активного проагреганта тромбоксана A_2 . Это проявляется в отчетливом уменьшении индуцируемой тромбоксаном A_2 агрегации тромбоцитов. АСК блокирует ЦОГ необратимо, поэтому ее действие на тромбоциты длительное – на весь период их существования (8–10 дней). Тромбоциты не способны к синтезу новой ЦОГ и, таким образом, восстановление активности тромбоцитарной ЦОГ становится возможным лишь с образованием новых тромбоцитов при отсутствии их контакта с АСК. Помимо этого механизма, существуют и другие механизмы действия АСК, которые выделяют ее среди других антиагрегантных препаратов и обуславливают ее уникальность. АСК оказывает ингибирующее влияние на образование фибрина через подавление образования тромбина и изменение функционального состояния фибриногена за счет блокады лизина в молекулах фибриногена. Одновременно АСК способна активировать фибринолиз через высвобождение активаторов плазминогена и «разрыхления» волокон фибрина.

Количество исследований, посвященных оценке эффективности АСК, достаточно велико, а число больных, включенных в них за последние

десятилетия, исчисляется сотнями тысяч. По результатам метаанализа 287 исследований, включившего более 130 тыс. лиц, АСК в дозе 75–325 мг/сут у пациентов с высоким риском снижала риск сосудистой смерти на 25 %, частоту нефатального инфаркта миокарда (ИМ) – на 33 %, нефатального инсульта – на 25 %. В целом, наибольший эффект АСК наблюдали у больных, которые в течение последних 2 лет перенесли острые сосудистые события. В этой группе предотвращение сосудистых событий составило 36 случаев на 1000 пациентов, а у больных с высоким риском (стабильная стенокардия, заболевания периферических артерий) – 22 на 1000 пациентов.

Метаанализы, проведенные Объединением экспертов по антитромбоцитарным вмешательствам, включившие в 2002 г. 283 рандомизированных контролируемых исследования (n=135 000), в 2009 г. – 22 рандомизированных контролируемых исследования (n=112 000), продемонстрировали профилактические сердечно-сосудистые эффекты АСК у пациентов, перенесших ИМ, ишемический инсульт, транзиторную ишемическую атаку, со стабильной и нестабильной стенокардией, после аортокоронарного шунтирования и коронарного стентирования и при поражениях периферических артерий [2].

АСК также улучшает прогноз заболевания у больных с артериальной гипертензией (после достижения контроля артериального давления) и у лиц с сахарным диабетом [13, 19, 20].

Выбор оптимальной дозы АСК 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 A_2 . Особенностью ЦОГ-1 является ее чрезвычайно высокая чувствительность к действию АСК, которая в десятки раз превышает таковую ЦОГ-2, ответственной за продукцию простаглицина в эндотелии сосудов. Таким образом, в малых дозах АСК, блокируя только ЦОГ-1 и оставляя интактной ЦОГ-2, вызывает преимущественное снижение продукции тромбоксана A_2 , в то время как уровень простаглицина, мощного естественного вазодилататора и антиагреганта, сохраняется достаточно высоким. В более высоких дозах АСК вызывает подавление обоих изоферментов. По мнению

C. Patrono, наиболее адекватной дозой АСК является 75 мг/сут, поскольку, будучи оптимальной по соотношению эффективность/безопасность, она обладает действием, предупреждающим возникновение инсульта и сосудистой смерти у лиц с цереброваскулярной патологией. У больных с хронической стабильной стенокардией применение АСК в дозе 75 мг/сут приводит к достоверному уменьшению частоты возникновения первичных конечных точек (ИМ или внезапной сердечной смерти) на 34 % через 50 мес (медиана) без указаний на снижение эффективности на протяжении такого длительного периода наблюдения.

Основная клиническая проблема применения АСК, особенно у пожилых пациентов, – осложнения со стороны желудочно-кишечного тракта в виде развития диспептических расстройств и эрозивно-язвенного гастрита. Воздействие препарата на слизистую желудочно-кишечного тракта, как и антитромбоцитарный эффект, связано с ингибированием ЦОГ-1 и является системным (то есть не зависит от пути введения АСК – внутрь или парентерально). В сочетании с присущим АСК антитромбоцитарным действием это повышает риск желудочно-кишечных кровотечений. В течение года желудочно-кишечные кровотечения, требующие госпитализации, возникают (по данным крупных регистров западных стран) у 2 из 1000 больных при лечении низкими дозами АСК. При этом риск кровотечений – дозозависимый: частота желудочно-кишечных кровотечений удваивается при увеличении дозы АСК от 75–100 до 200 мг/сут.

При вторичной профилактике польза от АСК многократно превосходит риск кровотечений: так, у пациентов, перенесших ИМ, польза превышает риск в 100 раз. Абсолютная польза терапии АСК также существенно перевешивает абсолютный риск крупных кровотечений при различных клинических состояниях, характеризующихся умеренным и высоким риском окклюдующих сосудистых событий. Тем не менее, у лиц с меньшим риском сосудистых событий соотношение польза/риск при использовании АСК менее определено. Метаанализ четырех исследований по первичной профилактике дал основание предполагать, что лечение АСК безопасно и целесообразно при риске коронарных событий, равном или превышающем 1,5 % в год.

Поэтому важный момент при применении АСК – оценка соотношения между позитивными (влияние на риск сердечно-сосудистых событий) и негативными эффектами (риск развития желудочно-кишечных кровотечений и геморрагических инсультов). Если при вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний позитивные эффекты практически всегда многократно преобладают, то при первичной профилактике их преобладание становится ощутимым лишь у лиц с высоким сердечно-сосудистым риском. Поэтому АСК может быть назначена для первичной профилактики только тем лицам, у которых риск развития ишемической болезни сердца (ИБС) составляет более 1–3 %.

Для предупреждения развития побочных реакций со стороны пищеварительного тракта у пациентов, которым показана длительная антитромбоцитарная терапия, препарат АСК был выпущен в виде таблеток, покрытых кишечнорастворимой оболочкой. Благодаря этой оболочке таблетка проходит через желудок целиком и растворяется в кишечнике, где абсорбируются активные ингредиенты, что позволяет защитить желудок от негативного влияния АСК при длительном применении. Результаты рандомизированного проспективного исследования, проводимого на протяжении 2 лет с участием 2739 пациентов, показали, что при переходе с простых форм АСК на кишечнорастворимую у 1570 больных на 60 % уменьшилось количество побочных реакций в верхних отделах пищеварительного тракта.

Однако в отдельных исследованиях было показано, что эрозии и язвы желудка образуются даже при применении АСК, покрытой кишечнорастворимой оболочкой, и рубцуются в 90 % случаев (на фоне терапии циметидином и антацидами) только после отмены АСК. Таким образом, кишечнорастворимые лекарственные формы или формы с щелочным буфером способны уменьшать частоту диспептических нарушений, но на риск развития язв, кровотечений и перфораций, по мнению экспертов Европейского общества кардиологов (2008), значимо не влияют. Кроме того, считают, что кишечнорастворимая форма АСК может способствовать проявлению и другой важной клинической проблемы – аспиринорезистентности [12].

Сам термин «аспиринорезистентность» включает в себя несколько понятий (клиническая, биологическая, фармакологическая).

Чаще всего под аспиринорезистентностью подразумевают феномен сердечно-сосудистых расстройств у пациентов, которые профилактически принимают АСК [4, 7, 9, 21].

Клиническим подтверждением этого является факт возникновения тромботических осложнений у больных, длительно принимающих АСК. Более того, возникновение таких ситуаций на фоне терапии АСК – прогностически неблагоприятный фактор, сопровождающийся высоким риском осложнений [14].

Появляется все больше доказательств, что биохимическая резистентность к АСК, установленная с помощью различных методов исследования тромбоцитов, – реальный факт, имеющий клиническую значимость и не поддающийся коррекции увеличением дозы АСК. Распространенность аспиринорезистентности во многом зависит от применяемых диагностических тестов и исследований категорий больных и колеблется в пределах 5–40 % [9]. Анализ, проведенный в клиниках Кливленда, выявил корреляцию между аспиринорезистентностью и клиническими исходами, а также установил, что у больных с резистентностью к АСК, установленной с помощью экспресс-анализатора функционального состояния тромбоцитов, более чем в три раза возрастает вероятность развития ишемических осложнений в будущем (смерть, инсульт или ИМ). Кроме того, J. Eikelboom и соавторы установили, что пациенты с атеросклерозом, у которых при приеме АСК в моче отмечали повышенное содержание 11-дегидротромбоксана B_2 , имели большую вероятность развития ишемических осложнений в последующем [8].

В 2002 г. был опубликован фрагмент многоцентрового исследования HOPE, целью которого было оценить в группе из 976 больных с высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений взаимосвязь между частотой ИМ, инсульта, сердечно-сосудистой смерти и наличием резистентности к АСК. Степень функциональной активности тромбоцитов определяли по уровню экскреции с мочой 11-дегидротромбоксана B_2 – стабильного метаболита тромбоксана A_2 , образующегося в тромбоцитах в процессе их агрегации. Исследование показало, что вероятность развития конечных точек возросла почти в два раза по мере увеличения концентрации 11-дегидротромбоксана B_2 в моче. Таким образом, недостаточное

подавление генерации тромбоксана A_2 на фоне приема АСК было прогностически неблагоприятным [14].

Определяющее значение в изучении возможных причин аспиринорезистентности может иметь окончательное установление роли генетических факторов в данном процессе, что, возможно, потребует проведения крупномасштабного клинического исследования. Участие механизмов, связанных с полиморфизмом тромбоцитов, считают возможной причиной аспиринорезистентности уже сегодня. Например, полиморфизм аллеля PLA2 гликопротеина IIIa (субъединицы β) в большинстве исследований сопровождался повышенным риском тромботических осложнений, таких как раннее развитие ИМ и тромбоз стента, а также был связан с ответом организма на лечение АСК. Такая взаимосвязь была наиболее характерна для больных с повышенным уровнем фибриногена. Аллель PLA2 ассоциируется с большим сродством гликопротеиновых рецепторов IIb/IIIa к фибриногену, что может приводить к более выраженному тромбообразованию в ответ на повреждение стенки сосуда. Окончательное клиническое значение полиморфизма PLA2 будет установлено в дальнейших исследованиях. Определенную роль в повышении тромботической готовности и, возможно, аспиринорезистентности может играть полиморфизм тромбоцитарных рецепторов к коллагену и фактору Виллебранда [11]. Кроме того, в ряде исследований была установлена связь повышения экспрессии транспортной РНК тромбоцитарной ЦОГ-2 и резистентности к АСК, однако этот факт остается дискуссионным [11].

Позиция по проблеме резистентности к АСК в свое время была высказана в меморандуме Рабочей группы по изучению резистентности к АСК, подкомитета по физиологии тромбоцитов научного и стандартизационного комитета Международного общества по тромбозу и гемостазу [16]: «Поскольку артериальный тромбоз – явление многофакторное, артериальное тромботическое событие у пациента может отражать неудачу лечения в целом, а не только резистентность к АСК. Кроме того, усложняет проблему возможное несоблюдение больным режима применения АСК (низкая приверженность к применению АСК). В то же время существует доказанная вариабельность при лабораторной оценке реакции на АСК как между больными, так и

между здоровыми добровольцами. Ее также относят к резистентности к АСК».

Имеются основания считать, что основные неблагоприятные клинические события (острый коронарный синдром, инсульт/транзиторная ишемическая атака, заболевания периферических артерий) могут быть предсказаны на основании некоторых тестов на резистентность к АСК. Однако в большинстве исследований, в которых были получены эти данные, таких событий было немного, поэтому для доказательства этого требуются дополнительные исследования.

Правильная терапия резистентности к АСК, если она существует, не определена. Ни в одном из опубликованных исследований не изучали эффективность изменения терапии на основании лабораторного выявления резистентности к АСК. Поэтому вне научных исследований в настоящее время не рекомендовано применение тестов на резистентность к АСК у больных, а также изменение терапии на основании таких тестов.

Согласно европейским рекомендациям, в широком клиническом применении должны быть использованы изложенные ниже принципы назначения АСК и других антитромбоцитарных препаратов, несмотря на наличие лабораторных данных устойчивости к АСК:

1. Прием АСК 1 раз в сутки рекомендуется при всех клинических состояниях, при которых профилактика антитромбоцитарными средствами имеет благоприятное соотношение: польза/риск.

2. Учитывая негативное влияние АСК на желудочно-кишечный тракт, а следовательно, и ее потенциальное влияние на приверженность больных к лечению, врачам следует использовать наименьшую из доз АСК, эффективность которых была продемонстрирована при конкретном клиническом состоянии.

3. Имеющиеся данные свидетельствуют в поддержку применения суточных доз АСК в диапазоне 75–100 мг для длительной профилактики серьезных сосудистых событий у больных с высоким риском.

4. В клинических ситуациях, когда требуется немедленный антитромботический эффект (острый коронарный синдром или острый ишемический инсульт) нагрузочная (ударная) доза составляет 160 мг.

5. Ни один из тестов, характеризующих функцию тромбоцитов, не может быть рекомен-

дован для клинической оценки антитромбоцитарного эффекта АСК у конкретного больного.

В опубликованных в 2009 г. рекомендациях Рабочей группы по тромбозу Европейского общества кардиологов сформулирован современный взгляд на эту проблему, практически подтверждающий предыдущую позицию: «В настоящее время нет клинических данных, полученных на основании проспективных исследований у большого количества пациентов, доказавших, что рутинный контроль функции тромбоцитов во время проведения антитромбоцитарной терапии и последовавшие за этим терапевтические решения приводят к получению клинических преимуществ в лечении. При отсутствии таких данных любые рекомендации, даже для предотвращения потенциально смертельных ситуаций, данные на основании измерения функции тромбоцитов, преждевременны, поскольку не доказаны на настоящий момент» [15].

Таким образом, вопросы применения АСК, особенно ее кишечнорастворимых форм, требуют изучения. Клиническое исследование АСК с учетом тестов функционального состояния тромбоцитов и метаболитов тромбоксана В₂ в моче является актуальным и позволит оценить эффективность и безопасность АСК, а также вероятность развития аспиринорезистентности.

Цель исследования – оценить эффективность и переносимость препарата ацетилсалициловой кислоты у больных с ишемической болезнью сердца.

Материал и методы

Клиническое исследование проводили как открытое контролируемое проспективное исследование в соответствии с требованиями, предъявляемыми Государственным фармакологическим центром МЗ Украины к открытым клиническим испытаниям фармацевтических препаратов, базирующееся на принципах Good Clinical Practice.

В ходе исследования изучали терапевтическую эффективность препарата АСК (лоспирин, Кусум Фарм, Украина) при лечении ИБС, оценивали его переносимость и возможные побочные явления, антиагрегационную активность, частоту развития резистентности к АСК и определяли его влияние на выведение метаболитов тромбоксана А₂.

В проведении клинического испытания участвовали клинические центры Харькова, Донецка и Днепропетровска. В целом обследованы 270 пациентов. Период лечения составил в среднем (28±3) сут.

Больных обследовали на момент включения, на 7-е и 28-е сутки приема АСК. За 3 сут до начала обследования пациенты не принимали АСК и другие нестероидные противовоспалительные средства, а также другие антитромбоцитарные препараты. Контрольную группу составили 50 практически здоровых лиц, из которых 30 в течение 7 дней после включения принимали АСК, также как и пациенты основной группы, с последующим исследованием крови и мочи на 7-е сутки.

До начала приема препарата АСК каждый потенциальный участник испытания прошел клинико-лабораторное и инструментальное обследование в соответствии с утвержденным протоколом. После предварительного обследования в испытание были включены только пациенты, соответствующие критериям включения. В качестве базисной терапии назначали: АСК (лоспирин, «Кусум Фарм», Украина) в дозе 75 мг, β-адреноблокаторы (бисопролол) и ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (эналаприл) в индивидуально подобранных дозах, а также статины и, при необходимости, нитраты короткого и пролонгированного действия. Сведения о всех препаратах, используемых для сопутствующей терапии, заносили, включая название, суточную дозу, способ применения, даты начала и окончания терапии, в историю болезни и в индивидуальную регистрационную форму.

Больные принимали АСК внутрь после еды в вечернее время в дозе 75 мг (1 таблетка) в сутки, запивая достаточным количеством воды, не разламывая и не разжевывая таблетки. Исследователь не имел права изменять схему назначения препарата по своему усмотрению. В процессе проведения исследования испытуемым не назначали нестероидные противовоспалительные средства, другие антиагреганты, в том числе тиенопиридины (тиклопидин и клопидогрель) и антикоагулянты прямого и непрямого действия; а также прочие средства, назначение которых могло повлиять на результат исследования.

При обследовании пациентов, помимо стандартных для ИБС методов, были использованы следующие:

Таблица 1
Количество тромбоцитов и время кровотечения в динамике лечения АСК

Показатель	Величина показателя (M±m) в группах			
	контрольной	основной		
		1-е сутки	7-е сутки	28-е сутки
Тромбоциты, 10 ⁹ /л	188,3±18,4	264,6±21,2*	212,8±18,8	204,4±24,9
Время кровотечения, мин	4,55±0,42	3,91±0,27*	4,93±0,81 [°]	5,62±0,54 ^{°°}

Примечание. Различия показателей достоверны по сравнению с таковыми: * – в контрольной группе ($P<0,05$); в 1-е сутки: [°] – $P<0,05$, ^{°°} – $P<0,01$.

– оптическая агрегометрия (количество тромбоцитов; степень, время и скорость агрегации тромбоцитов, индуцированной аденозиндифосфатом (АДФ) и арахидоновой кислотой);

– определение аспиринорезистентности по собственной методике;

– иммуноферментный анализ для определения уровня 11-дегидротромбоксана В₂ (по соотношению 11-дегидротромбоксана В₂ к креатинину в суточной моче).

Агрегацию тромбоцитов изучали турбидиметрическим методом. В качестве агрегирующего агента использовали коллаген, АДФ (Reanal, Венгрия) в конечной концентрации 10⁻⁶ моль, и у части обследованных (n=90) арахидоновую кислоту в конечной концентрации 10 мкмоль/л.

Также у части обследованных (90 пациентов с ИБС и 30 лиц контрольной группы) дополнительно исследовали чувствительность к АСК оригинальным экспресс-методом *in vitro* с использованием в качестве индуктора агрегации адреналина в конечной концентрации в кювете 2,5 мкг/мл. Чувствительность к антиагрегационному эффекту АСК считали достаточной при снижении на 15 % и более суммарного индекса агрегации тромбоцитов (СИАТ), предварительно инкубированных с раствором АСК (ацетилсалицилат лизина) в конечной концентрации в кювете 25 ммоль [8].

Всем больным и лицам контрольной группы, включенным в исследование, оценивали уровни креатинина и 11-дегидротромбоксана В₂ в суточной моче согласно стандартной методике с использованием тест-систем.

Результаты и их обсуждение

В динамике лечения применение АСК не привело к каким-либо достоверным изменениям лабораторных показателей (клинического и биохимического исследования крови и клинического исследования мочи), что указывает на отсутствие

Таблица 2
Суммарный индекс арахидонат-индуцированной агрегации тромбоцитов в динамике лечения АСК

Группа	СИАТ, %		
	1-е сутки	7-е сутки	28-е сутки
Контрольная (n=30)	36,7±2,5	АТ нет [°]	–
Основная (n=60)	64,4±3,1* (n=60)	АТ нет (n=58) 18,3±1,9 (n=2)	АТ нет (n=54) 16,4±2,2 (n=6)

Примечание. Различия показателей достоверны по сравнению с таковыми: * – в контрольной группе ($P<0,05$); [°] – в 1-е сутки ($P<0,05$). АТ – агрегация тромбоцитов. То же в табл. 3, 5.

негативного воздействия на эти параметры и хорошую переносимость препарата.

Результаты исследования активности гемостаза (количество тромбоцитов, агрегация тромбоцитов (АДФ- и арахидоновая стимуляция), время кровотечения), напротив, выявили достоверное повышение активности гемостаза у пациентов с ИБС по сравнению с контролем (табл. 1).

Исходные показатели количества тромбоцитов у больных с ИБС оказались достоверно выше, а время кровотечения – ниже, чем в контрольной группе. Также отмечали исходное повышение агрегации тромбоцитов, что свидетельствует о циркуляции в кровотоке потенциально активных клеток, которые могут при прочих условиях инициировать внутрисосудистое тромбообразование. Образующиеся обратимые микротромбы высвобождают вазоактивные вещества, приводящие к нарушению микроциркуляции и венозного кровотока.

В динамике лечения отмечали ингибирование АСК агрегации тромбоцитов, о чем свидетельствовало снижение СИАТ и скорости агрегации по сравнению как с этими показателями в 1-е сутки, так и с контрольной группой. Причем наиболее ярко это прослеживалось при использовании в качестве индуктора арахидоновой кислоты (табл. 2).

Таблиця 3
Суммарний індекс АДФ-індуцированої агрегації тромбоцитів в динаміці лікування АСК

Група	СИАТ, %		
	1-е сутки	7-е сутки	28-е сутки
Контрольна (n=20)	35,4±3,4	18,8±5,4	–
Основна (n=120)	69,4±4,1*	44,7±4,2* ^o	49,8±6,7 ^o

У всіх осіб групи контролю і у 54 (90 %) пацієнтів основної групи під впливом арахідонової кислоти уже через 5–7 сут прийма АСК агрегацію взагалі не реєстрували, що свідчить про високу ефективність АСК і практично повної блокади даного механізму агрегації тромбоцитів у більшості обстежених. У 10 % хворих з ІБС середня ступінь зниження індексу агрегації склала 31 % на 7-е сутки. В кінці дослідження відсутність агрегації відмічено у 86,7 % осіб основної групи.

Аналіз агрегатограм з індуктором АДФ також підтвердив інгібувальне вплив АСК, хоча ступінь зниження не була настільки значима, як при використанні арахідонової кислоти (табл. 3).

Аналізуючи отримані дані колаген- і АДФ-індуцированих агрегатограм основної групи в динаміці лікування АСК, можна прослідкувати зниження ступеня і швидкості індукцированої агрегації тромбоцитів (табл. 4).

Причому, якщо для колаген-індуцированої агрегації характерно практично повне угнетення процесу агрегації тромбоцитів (до –75 %) на фоні лікування АСК впродовж 28 сут, то для АДФ-індуцированої агрегації було відмічено менш виражене змінювання досліджуваних показників (до –50 %), що свідчить про порушення, в першу чергу, вторичної

хвилі агрегації, яка, в свою чергу, оточує процес звільнення вмісту гранул тромбоцитів. Також спостерігали збільшення часу максимуму агрегації (при використанні в якості індуктора АДФ) під впливом АСК, що вказує на уповільнення процесу активації тромбоцитів, викликане порушенням їх функціональної активності. Спонтанна агрегація тромбоцитів зменшилася практично на 65 % порівняно з показателями до початку лікування АСК.

Слід підкреслити, що динаміка зниження агрегації тромбоцитів у хворих всередині груп була різною, що вказує на варіабельність реакції на інкубацію на АСК. А значить і блокування тромбоксан-залежного шляху для запобігання активації тромбоцитів може мати суттєві індивідуальні відмінності.

Дослідження вмісту тромбоксану В₂ в сечі як показника синтезу одного з найбільш потужних проагрегантів – тромбоксану А₂ – дозволило достовірно встановити більш високий рівень синтезу тромбоксану А₂ в початку лікування у осіб з ІБС порівняно з контрольною групою (P<0,05).

Висока ефективність лікування АСК була підтверджена динамікою вмісту в добовій сечі 11-дегідротромбоксану В₂: його рівень знизився більш ніж в 2 рази, що свідчить про угнетення продукції тромбоксану А₂ (табл. 5). Оскільки тромбоксан А₂ може синтезуватися не тільки тромбоцитами через ЦОГ-1-залежний шлях, очікувати повного угнетення його продукції не доводиться.

Результати дослідження вмісту основного метаболіту тромбоксану А₂ в сечі – 11-дегідротромбоксану В₂ – показали, що АСК зменшує ниркову екскрецію даної речовини

Таблиця 4
Основні показники колаген- і АДФ-індуцированої агрегації в динаміці лікування АСК

Показатель		До лікування	На 7-е сутки			На 28-е сутки		
		М±m	М±m	% откл.	P	М±m	% откл.	P
Ступінь агрегації тромбоцитів, %	I	84,18±14,59	32,55±5,72	–61,3	0,001	25,35±10,44	–69,9	0,001
	II	75,94±17,21	43,25±5,72	–43,0	0,02	38,16±2,15	–49,7	0,007
Швидкість агрегації тромбоцитів, %/мін	I	28,89±3,90	9,89±1,41	–65,8	0,003	7,16±1,65	–75,2	0,001
	II	46,18±4,79	27,22±2,38	–41,1	0,03	23,37±2,90	–49,4	0,01
Час агрегації тромбоцитів, мін	I	8,53±0,21	8,24±0,43	–3,41	0,55	8,33±0,49	–2,34	0,68
	II	5,08±0,71	6,06±0,49	+19,2	0,27	7,47±0,49	+46,9	0,009
Спонтанна агрегація тромбоцитів, %		2,08±0,32	1,86±0,43	–10,7	0,68	0,71±0,15	–65,8	0,001

Примечание. I – колаген-індуцирована оптична агрегометрія; II – АДФ-індуцирована оптична агрегометрія.

Таблица 5
Уровень в суточной моче отношения 11-дегидротромбоксан В₂/креатинин в динамике лечения

Группа	11-дегидротромбоксан В ₂ / креатинин, пг/мг креатинина		
	1-е сутки	7-е сутки	28-е сутки
Контрольная (n=30)	602,3±23,7	208,5±18,7°	–
Основная (n= 270)	636,8±56,2*	–	283,6±61,4°

более чем на 80 %. Это свидетельствует о существенном угнетении эндогенной продукции тромбоксана А₂ и, соответственно, уменьшении его активирующего влияния на тромбоциты, особенно на вторую фазу агрегации тромбоцитов, которая характеризуется высвобождением содержимого тромбоцитарных гранул (серотонин, аденозин дифосфат, тромбоцитарные факторы). В свою очередь, это приводит к меньшей склонности тромбоцитов к адгезии и агрегации, уменьшению их аутокаталитической активации, то есть формированию антиагрегантного эффекта.

На основании оценки динамики уровня тромбоксана В₂ в моче в процессе лечения были выделены две группы пациентов с ИБС: первая – больные с высокой чувствительностью к АСК (относительное снижение содержания тромбоксана В₂ в моче в процессе лечения составляло не менее 30 % по сравнению с исходным значением); вторая – больные с недостаточной чувствительностью к АСК (относительное снижение содержания тромбоксана В₂ в моче за

2 мес лечения составляло менее 30 % по сравнению с исходным значением).

Оценка результатов эффективности лечения (n=270) показала, что применение АСК было эффективным у 236 (87,4 %) пациентов (снижение уровня тромбоксана В₂ на (21,6±10,2) %) и недостаточно эффективным (что трактовалось как проявление аспиринорезистентности) – у 34 (12,6 %) лиц (снижение уровня тромбоксана В₂ на (74,3±23,7) %).

Учитывая вариабельность показателей агрегации на фоне приема АСК, а также динамику уровней метаболита тромбоксана А₂ в моче, у части обследованных провели оценку чувствительности к АСК (табл. 6, 7).

Антитромбоцитарную эффективность АСК оценивали по таким критериям: антиагрегационный эффект препарата; динамика чувствительности к АСК; динамика уровня тромбоксана В₂ в моче. Проведенный анализ показал, что применение АСК было эффективно у подавляющего большинства пациентов с ИБС и лиц контрольной группы (у 86,67–96,67 % – в зависимости от критерия оценки), что соответствует данным литературы о частоте выявления аспиринорезистентности (табл. 8).

Переносимость препарата оценивали на основании: 1) субъективных симптомов, сообщаемых пациентом; 2) объективных данных, полученных исследователем в процессе обследования; 3) данных лабораторных показателей.

У всех лиц контрольной группы отмечена отличная переносимость АСК. В основной группе отличная переносимость АСК зарегистриро-

Таблица 6
Суммарный индекс агрегации тромбоцитов и чувствительность к АСК у больных с ИБС и лиц контрольной группы

Индуктор агрегации	Контрольная группа (n=20)		Основная группа (n=90)	
	СИАТ	% ингибирования	СИАТ	% ингибирования
АДФ	34,7±2,2	–	65,3±3,1	–
Адреналин	28,4±3,3	–	46,80±2,41	–
Адреналин и АСК	12,7±3,1	54,3±2,7	35,4±3,2	25,4±2,9*

Примечание. * – различия показателей достоверны по сравнению с таковыми в контрольной группе (P<0,05).

Таблица 7
Показатели аспиринорезистентности на фоне лечения АСК у больных с ИБС и лиц контрольной группы

Показатель	Величина показателя (M±m) в группах		
	контрольной (n=30)	основной (n=90)	
		резистентные к АСК (n=32)	чувствительные к АСК (n=138)
Снижение СИАТ, %	54,3±2,7	9,9±3,6	38,7±2,8*°
Снижение тромбоксана В ₂ , %	56,6±4,3	11,9±2,9	78,4±9,8*°

Примечание. Различия показателей достоверны по сравнению с таковыми: * – в контрольной группе (P<0,05); ° – у резистентных к АСК лиц основной группы (P<0,05).

Таблиця 8

Чувствительность к АСК у больных с ИБС и лиц контрольной группы

Группа		Критерии оценки чувствительности			
		АДФ-АТ	АК-АТ	ΔАТ + АСК	11- дегидротромбоксан В ₂
Основная (n=90)	Резистентные	10 (11,11 %)	3 (3,33 %)	12 (13,33 %)	9 (10 %)
	Чувствительные	80 (88,89 %)	87 (96,67 %)	78 (86,67 %)	81 (90 %)
Контрольная (n=30)	Резистентные	2 (6,67 %)	0 (0 %)	3 (10 %)	1 (3,33 %)
	Чувствительные	28 (93,33 %)	30 (100 %)	27 (90 %)	29 (96,67 %)

Примечание. АТ – агрегация тромбоцитов.

вана у 96,7 % больных, хорошая – у 1,1 % и удовлетворительная – у 2,2 %. Побочных эффектов, требующих отмены препарата, при проведении исследования не возникало.

У 5 пациентов, принимавших АСК, отмечали незначительные диспептические явления (тошноту, дискомфорт в эпигастрии), которые возникли на фоне нарушения диетического режима. Состояние стабилизировалось самостоятельно, не требовало отмены лекарственного средства.

Серьезных побочных эффектов в виде дестабилизации течения ИБС за период проведения исследования не отмечено.

Выводы

1. Ацетилсалициловая кислота оказывает достоверное влияние на параметры тромбоцитарного гемостаза, на синтез тромбоксана А₂ у больных с ишемической болезнью сердца.

2. Ацетилсалициловая кислота хорошо переносится больными, не вызывает патологических изменений лабораторных показателей биологических сред организма.

3. Частота аспиринорезистентности на фоне терапии ацетилсалициловой кислотой составила 3,33–13,33 % (по разным критериям), что соответствует данным литературы.

Литература

1. Амосова Е.Н. Аспирин-золотой стандарт профилактики сердечно-сосудистых заболеваний // Здоров'я України. – 2005. – Т. 10. – С. 14–15.
 2. 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.
 3. Baigent C., Blackwell L., Collins R. et al., Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative metaanalysis of individual participant data from randomised trials // Lancet. – 2009. – Vol. 373 (9678). – P. 1849–1860.

4. 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.
 5. Cahn I. Acetylsalicylic acid (aspirin) as a cause of bleeding // J. Oral Surg. (Chic). – 1945. – Vol. 3. – P. 336–338.
 6. Craven L.L. Acetylsalicylic acid, possible preventive of coronary thrombosis // Ann. West Med. Surg. – 1950. – Vol. 4 (2). – P. 95.
 7. Di Minno G. Aspirin resistance and platelet turnover: a 25-year old issue // Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis. – 2011. – Vol. 21 (8). – P. 542–545.
 8. Eikelboom J.W., Hankey G.J. Incomplete inhibition of thromboxane biosynthesis by acetylsalicylic acid // Circulation. – 2008. – Vol. 118. – P. 1705–1712.
 9. Eskandarian R., Darabian M., Heshmatnia J., Ghorbani R. Acetyl salicylic acid resistance in patients with chronic stable angina and the correlation with coronary risk factors // Saudi Med. J. – 2012. – Vol. 33 (1). – P. 39–43.
 10. Gibson p.c. Aspirin in the treatment of vascular diseases // Lancet. – 1949. – Vol. 24; 2 (6591). – P. 1172–1174.
 11. Goodman T., Ferro A., Sharma P. Pharmacogenetics of aspirin resistance: a comprehensive systematic review // Brit. J. Clin. Pharmacol. – 2008. – Vol. 66 (2). – P. 222–232.
 12. Kapoor J.R. Enteric coating is a possible cause of aspirin resistance // J. Amer. Coll. Cardiol. – 2008. – Vol. 52. – P. 1276–1277.
 13. Kim M.A., Kim C.J., Seo J.B. et al. The effect of aspirin on C-reactive protein in hypertensive patients // Clin. Exp. Hypertens. – 2011. – Vol. 33 (1). – P. 47–52.
 14. Krasopoulos G., Brister S.J., Beattie W.S. Aspirin «resistance» and risk of cardiovascular morbidity: systematic review and meta-analysis // Brit. Med. J. – 2008. – Vol. 336. – P. 195–198.
 15. Kulickowski W., Witkowski A., Polonski L. et al. Interindividual variability in the response to oral antiplatelet drugs: a position paper of the Working Group on antiplatelet drugs resistance appointed by the Section of Cardiovascular Interventions of the Polish Cardiac Society, endorsed by the Working Group on Thrombosis of the European Society of Cardiology // Eur. Heart J. – 2009. – Vol. 30. – P. 426–435.
 16. Michelson A.D., Cattaneo M., Eikelboom J.W. Aspirin Resistance: Position Paper of the Working Group on Aspirin Resistance, Platelet Physiology Subcommittee of the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis // J. Thromb Haemost. – 2005. – Vol. 3. – P. 1–3.
 17. Patrono C., Bachmann F., De Caterina R., Fitzgerald D. Expert Consensus Document on the Use of Antiplatelet Agents: The Task Force on the Use of Antiplatelet Agents in Patients with Atherosclerotic Cardiovascular Disease of the European Society of Cardiology // Eur. Heart J. – 2004. – Vol. 25. – P. 166–181.
 18. Patrono C., Rocca B. Феномен резистентности к антитромбоцитарным препаратам // Практична ангіологія. – 2008. – Т. 1. – С. 58–67.

19. Pignone M., Williams C.D. Aspirin for primary prevention of cardiovascular disease in diabetes mellitus // *Nat. Rev. Endocrinol.* – 2010. – Vol. 6 (11). – P. 619–628.
20. Rao G.H. Management of type-2 diabetes with anti-platelet therapies: special reference to aspirin // *Front Biosci (Schol Ed)*. – 2011. – Vol. 3. – P. 1–15.
21. Rocca B., Petrucci G. Variability in the responsiveness to low-dose aspirin: pharmacological and disease-related mechanisms // *Thrombosis.* – 2012. – 376721.
22. Vane J.R. Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs // *Nat New Biol.* – 1971. – Vol. 231 (25). – P. 232–235.
23. Weiss H.J., Aledort L.M. Impaired platelet-connective-tissue reaction in man after aspirin ingestion // *Lancet.* – 1967. – Vol. 2 (7514). – P. 495–497.
24. Williamson R.T. On the treatment of glycosuria and diabetes mellitus with aspirin // *Brit. Med. J.* – 1902. – Vol. 2 (2191). – P. 1946–1948.

Поступила 21.09.2012 г.

The efficacy and safety of usage of acetylsalicylic acid in patients with ischemic heart disease

V.I. Volkov, O.Ye. Zaprovalnaya, A.E. Bagrii, T.A. Khomaziuk, V.V. Rodionova

In four clinical centers conducted an open prospective study of the efficacy and safety of acetylsalicylic acid in patients with stable angina II–III functional classes was conducted. Sensitivity to acetylsalicylic acid was assessed using several techniques (optical aggregometry with different inductors, the urinary 11-dehydrothromboxane B2 level). The frequency of aspirin resistance ranged from 3.33 to 13.33 % (according to various criteria) and was combined with a satisfactory tolerability.