Особливості відповіді тромбоцитів на ацетилсаліцилову кислоту при ішемічній хворобі серця

Висока поширеність субоптимальної відповіді тромбоцитів на найчастіше використовуваний антитромбоцитарний препарат – ацетилсаліцилову кислоту (АСК) є досить поширеним явищем у разі серцево-судинних захворювань (ССЗ), у т. ч. у пацієнтів з ішемічною хворобою серця (ІХС) [1]. Було доведено значення потенційних індукторів резистентності тромбоцитів до АСК, як-от модифікації тромбоцитарного білка глюкозою, холестеринозалежні зміни плинності мембрани тромбоцитів, запальні стани чи гіпергомоцистеїнемія, як критичних факторів субоптимальної відповіді тромбоцитів на АСК у пацієнтів з ІХС [2-5]. Проте інші елементи, що сприяють молекулярним механізмам резистентності тромбоцитів до АСК, все ще залишаються предметом дискусій та подальших досліджень. У цьому матеріалі розглядається участь еритроцитів у відповіді тромбоцитів на АСК у пацієнтів з ІХС і можливості кореляції дози АСК для покращення результатів терапії.

Запалення та ІХС

Тромбоз і запалення є вирішальними елементами патогенезу ССЗ.

У дослідженні H. Wang і співавт. всебічно проаналізовано зв'язок між гематологічними параметрами та раннім початком ІХС. Зокрема, результати показали, що кількість лейкоцитів (кількість і відсоток нейтрофілів та моноцитів, відсоток базофілів, еозинофілів, лімфоцитів) корелює з виникненням, тяжкістю раннього початку ІХС.

Запальна активація коронарного ендотелію може зумовити утворення тромбу і розрив бляшки, спричиняючи ішемію та інфаркт. Оскільки лейкоцити є важливими медіаторами запалення, вони були широко досліджені для моніторингу процесу захворювання та впливу протизапальних методів лікування, що дозволяють контролювати активність захворювання.

Також результати цього дослідження демонструють, що в пацієнтів із раннім початком ІХС майже всі параметри лейкоцитів корелюють з рівнем запального маркера СРБ [7].

Водночас у дослідженні K. Karolczak і співавт. було підтверджено, що сама наявність запального процесу може збільшити ризик резистентності тромбоцитів до АСК [8].

Сітчасті тромбоцити й АСК

Близько 100 млрд нових тромбоцитів виробляється щодня з мегакаріоцитів. S. Guthikonda та співавт. у своїй роботі зазначили, що молоді тромбоцити, які щойно вивільнено з кісткового мозку (сітчасті тромбоцити, reticulated platelets, RP), пов'язані зі зниженням антитромбоцитарної дії і підвищенням резистентності до АСК [9].

DiMinno та співавт. уперше описали взаємозв'язок між посиленням обміну тромбоцитів і резистентністю до АСК. Ці дослідники виявили, що тромбоцити осіб, які приймали АСКА 1 р/день, були здатні агрегувати й утворювати вимірювані кількості тромбоксану через 12-15 год. Інкубація RP з АСК *in vitro* призвела до припинення агрегації тромбоцитів і продукування тромбоксану. Отже, відновлення функції тромбоцитів є результатом надходження до кровообігу нових тромбоцитів без АСК [10].

Найпереконливіші докази того, що посилення обміну тромбоцитів відіграє роль у зниженні відповіді на АСК, надходять з досліджень пацієнтів з есенціальною тромбоцитемією - захворюванням, яке характеризується імуноопосередкованим руйнуванням тромбоцитів і природним збільшенням їхнього обміну. Одним із можливих механізмів є те, що обмін тромбоцитів спричиняє вивільнення нових тромбоцитів, на які не впливає АСК, що особливо важливо, коли рівень обміну високий. Іншим поясненням того, як зміна тромбоцитів зумовлює резистентність до АСК, є спостереження, що циркулювальні RP мають незагальмовану активність ЦОГ-1 і ЦОГ-2. У дослідженні 60 здорових добровольців, які отримували АСК, розподілених на групи відповідно до їхнього рівня RP, спостерігалося, що після прийому АСК рівні тромбоксану були вищими в групі з високим RP; ці рівні знижувалися, коли специфічні ЦОГ-1 або інгібітори ЦОГ-2 були додані *ex vivo* [9].

Варто зазначити, що при ІХС змінюються гематологічні параметри, зокрема підвищується активність тромбоцитів, що в значної частки пацієнтів може спричинити резистентність до низьких доз АСК.

Еритроцити при ІХС

Доведено значний внесок еритроцитів у серцево-судинний гомеостаз, оскільки ці клітини здатні регулювати серцево-судинну функцію шляхом експорту аденозинтрифосфату й оксиду азоту, а також підтримувати окисно-відновний баланс за допомогою добре розвиненої антиоксидантної системи. Експериментальні дослідження продемонстрували, що еритроцит відіграє фундаментальну роль у діяльності серцево-судинної системи (ССС), регулюючи функцію та цілісність судин [7].

Характеристики еритроцитів, пов'язані з ІХС: швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ), рівень гемоглобіну, гематокрит (Hct), ширина розподілу еритроцитів (ШРЕ). Зокрема, Gillum і співавт. довели, що в чоловіків, які мали ШОЕ у верхньому квинтилі, спостерігався в >2 рази вищий ризик смерті від ІХС. Високий рівень Hct асоціювався з підвищеним ризиком інфаркту міокарда, коронарної недостатності чи смерті від ІХС (Sorlie et al.). Також Su та співавт. було визначено, що високі рівні ШРЕ пов'язані з підвищеним ризиком смертності та ССЗ у пацієнтів зі встановленою ІХС [6].

Збільшення агрегації еритроцитів описано Lakshmi та співавт. у пацієнтів із гострим інфарктом міокарда і пов'язане з різними серцево-судинними факторами ризику, наприклад, віком, ожирінням або цукровим діабетом [6].

Агрегація еритроцитів і їхня адгезія до ендотеліальної стінки є зворотним процесом, на який впливають різноманітні фактори, зокрема концентрація високомолекулярних білків, як-от фібриноген. Дослідниками Ami та співавт. продемонстровано, що міцність еритроцитарних агрегатів прямо корелює зі станом запалення. Зокрема, параметри агрегації еритроцитів, розглянуті в дослідженні, проведеному Ami та співавт., корелюють із запальним індексом С-реактивного білка (СРБ) і фібриногену в пацієнтів із ССЗ, а також інфекційними захворюваннями, пов'язаними із запальною відповіддю, незалежно від конкретної патології і незважаючи на варіабельність симптомів. Aarts і співавт. було виявлено, що здатність до деформації еритроцитів може впливати на взаємодію тромбоцитів та судин. У цьому контексті морфодинамічні характеристики, які виявляються в еритроцитах пацієнтів із необструктивною ІХС, можуть бути результатом взаємодії між еритроцитами та клітинними компонентами чи гуморальними факторами, що походять від бляшки, або є наслідком зміни самого еритроцита, що негативно впливає на прогресування бляшки.

Результати роботи Porro та співавт. також підтверджують зв'язок між морфодинамічними характеристиками еритроцитів (здатність до агрегації, деформованість), оціненими за допомогою лазерного аналізатора клітин, і нестабільністю бляшок у когорті необструктивної ІХС високого ризику. Автори пропонують використовувати ці характеристики клітин крові для ідентифікації пацієнтів високого ризику за відсутності тяжкого коронарного стенозу [6].

Також є дослідження, що надають аргументи на користь того, що більша кількість еритроцитів і вищий гематокрит крові є значними факторами стійкості тромбоцитів до АСК у пацієнтів з ІХС [5].

Залежність відповіді тромбоцитів на різні дози АСК

У перехресному рандомізованому контрольованому дослідженні K. Karolczak і співавт. оцінювали відповідь тромбоцитів на 30-денне лікування 75 або 150 мг/день АСК у пацієнтів з ІХС (n=125) [8].

У цьому випробуванні продемонстровано, що порівняно зі здоровими суб'єктами пацієнти з ІХС мали нижчу реакцію тромбоцитів на 75 мг/добу АСК; таку стійкість можна подолати, збільшивши дозу АСК до 150 мг/добу. Ці висновки узгоджуються з деякими іншими звітами, які підтримують антитромбоцитарну терапію вищими дозами АСК у хворих з ІХС.

У дослідженні було підтверджено важливість класичних факторів ризику резистентності тромбоцитів до АСК, як-от запальний стан, СРБ або дисліпідемія (підвищення рівня холестерину ліпопротеїнів низької щільності, тригліцеридів).

Результати дослідження продемонстрували, що кількість еритроцитів і гематокрит крові є вищими у тих, хто погано відповідав на нижчу дозу АСК; вони пов'язані з реактивністю тромбоцитів. Однак слід пам'ятати, що гематокрит не вказує точно на масу еритроцитів, оскільки він також залежить від об'єму плазми. Крім того, гематокрит зазвичай є нижчим у жінок. Однак важливість гендерних відмінностей у фізіологічних параметрах досі не була належно вивчена.

Висновки про позитивну кореляцію між гематокритом та іншими параметрами еритроцитів і субоптимальною відповіддю тромбоцитів на АСК узгоджуються зі звітом Zhou та співавт., які припустили, що зв'язаний з мембраною еритроцитів фактор активації тромбоцитів ацетилгідролаза I може розглядатися як гідролаза АСК. З огляду на спільні результати Zhou та співавт., K. Karolczak і співавт. можна припустити, що вищий рівень еритроцитів, а також гематокрит визначають підвищену концентрацію ферменту, що інактивує АСК, а це, своєю чергою, сприяє значному зниженню пулу фармакологічно активної АСК.

Отже, лікування вищими дозами АСК може бути ефективнішим підходом для надійного захисту ССС у пацієнтів із ІХС. Однак деякі інші фактори ризику, як-от кількість лейкоцитів, все ще залишаються значущими для ініціювання резистентності тромбоцитів до АСК навіть за вищої дози АСК. Цікаво, що при вищій дозі АСК вплив еритроцитів відрізняється від впливу лейкоцитів: хоча внесок еритроцитів зникає зі збільшенням дози АСК, кількість лейкоцитів залишається пов'язаною із субоптимальним інгібуванням тромбоцитів АСК. Можливою причиною цієї розбіжності може бути різний вплив АСК на кровотворення. Окремо варто підкреслити, що вирішальну роль у біодоступності АСК відіграє її всмоктування. В дослідженні Grosser T. та співавт зазначили, що фармакологічна стійкість до АСК зустрічається вкрай рідко, це дослідження не виявило жодного випадку справжньої стійкості до ліків. В той же час уповільнене та знижене всмоктування кишковорозчинної АСК може призводити до так званої псевдорезистентності до АСК. Саме тому АСК із кишковорозчинною капсулою не слід застосовувати при станах, що потребують швидкого початку дії та пов'язаних із підвищенням активності тромбоцитів, зокрема при ІХС [11].

Висновки

Дослідження підтверджують важливість відомих факторів ризику зниженої реакції тромбоцитів на АСК, як-от запалення, СРБ та ліпіди крові. Крім того, виявлено нову групу факторів, пов'язаних з обміном тромбоцитів та еритроцитами, які значною мірою сприяють зниженню чутливості тромбоцитів до лікування АСК.

Враховуючи, що пацієнти з ІХС мають певні гематологічні характеристики, які зменшують антитромбоцитарну дію АСК, вони демонструють нижчу чутливість тромбоцитів до 75 мг/добу АСК порівняно зі здоровими особами. Таку рефрактерність можна подолати збільшенням дози АСК до 150 мг/добу в шлунковорозчинній формі.

Список літератури знаходиться в редакції.

Підготувала ***Олена Костюк***

КАРДіОМАГНіЛ ФОРТЕ

тепер в програмі

«ДОСТУПНІ ЛІКИ»

ДОСТУПНІ ЛІКИ
Урядова програма

КАРДІОМАГНІЛ ФОРТЕ №30[1]

Роздрібна ціна	61,25 грн.
Держава відшкодовує	33,05 грн.
ПАЦІЄНТ ДОПЛАЧУЄ	28,20 грн.

КАРДІОМАГНІЛ ФОРТЕ №100[1]

Роздрібна ціна	164,15 грн.
Держава відшкодовує	110,15 грн.
ПАЦІЄНТ ДОПЛАЧУЄ	54,00 грн.

Діюча речовина: кислота ацетилсаліцилова. **Лікарська форма:** таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 150 мг. **Фармакотерапевтична група.** Антитромботичні засоби. Інгібітори агрегації тромбоцитів, за винятком гепарину. Код АТХ B01A C06. **Фармакологічні властивості.** Ацетилсаліцилова кислота є аналгетичним, протизапальним та жарознижувальним і антиагрегантним засобом. Антиагрегантні властивості збільшують час кровотечі. Саліцилова кислота (активний метаболіт ацетилсаліцилової кислоти) чинить протизапальну дію, а також впливає на процеси дихання, стан кислотно-лужного балансу та слизову оболонку шлунка. Саліцилати стимулюють дихання, головним чином здійснюючи пряму дію на кістковий мозок. Саліцилати здійснюють непрямий вплив на слизову оболонку шлунка шляхом інгібування її вазодилататорних та цитопротекторних простагландинів та підвищують ризик виникнення виразок. **Показання.** Гостра та хронічна ішемічна хвороба серця. **Протипоказання.** Препарат Кардіомагніл Форте протипоказаний при таких станах / захворюваннях: відома або підозрювана гіперчутливість до ацетилсаліцилової кислоти, інших саліцилатів, нестероїдних протизапальних лікарських засобів (НПЗЛЗ) або до будь-якого компонента препарату, схильність до кровотеч (дефіцит вітаміну К, тромбоцитопенія, гемофілія), гострі пептичні виразки, ниркова недостатність тяжкого ступеня (рівень клубочкової фільтрації < 0,2 мл/с (10 мл/хв)), печінкова недостатність тяжкого ступеня, серцева недостатність тяжкого ступеня, III триместр вагітності. **Категорія відпуску.** Без рецепта – 30 таблеток, за рецептом – 100 таблеток. **Р. п. МОЗ України:** № UA/10141/01/02. **Виробник.** Такеда ГмбХ, місце виробництва Оранієнбург, Німеччина/Takeda GmbH Betriebsstätte Oranienburg, Germany. Повна інформація про лікарський засіб міститься в інструкції для медичного застосування. Інформація для медичних і фармацевтичних працівників, для розміщення в спеціалізованих виданнях для медичних установ та лікарів, і для поширення на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Повідомити про небажане явище або про скаргу на якість препарату Ви можете до ТОВ «АСІНО УКРАЇНА».

1. Наказ МОЗ України від 21.02.2023 року № 351 «Про затвердження Реєстру лікарських засобів, які підлягають реімбурсації за програмою державних гарантій медичного обслуговування населення, станом на 14.02.2023 року»

Представник в Україні ТОВ «АСІНО УКРАЇНА», 03124, м. Київ, бул. В. Гавела, б. 8.

UA-MAGN-PUB-022023-065

acino