

Дж.Л. Мета, Б. Мохандас, США

Аспиринорезистентность — факт или вымысел?

Вещество, названное впоследствии салицилином, впервые выделил из коры ивового дерева Эдвард Стоун в 1763 г. В 1897 г. в лабораториях компании Bayer был создан препарат ацетилсалициловой кислоты – Аспирин®, первоначально представленный как анальгетик. С появлением в 1950-х гг. других нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) популярность Аспирина как анальгетика уменьшилась. Однако в 1970-1980 гг. исследования выявили мощное антитромбоцитарное действие Аспирина, и вскоре он стал использоваться как препарат первой линии у пациентов с различной кардиоваскулярной патологией.



В настоящее время общепризнано, что Аспирин® проявляет мощный защитный эффект в отношении кардиоваскулярных событий у больных, принимающих препарат для вторичной профилактики, а в ряде ситуаций – и для первичной профилактики. Поэтому Аспирин® повсеместно используется у пациентов с установленным диагнозом ишемической болезни сердца и формирует «медикаментозный фон» для всех больных, подвергающихся реваскуляризации коронарных, сонных, почечных или периферических артерий.

Проблема «аспиринорезистентности» привлекает внимание широкого круга врачей и пациентов, так как Аспирин® является, вероятно, самым используемым препаратом в мире. Только в США почти 30 млн людей, или 36% взрослого населения, ежегодно принимают 10-20 млрд таблеток Аспирина, чтобы защитить сердце и головной мозг от тромбоза – ведущей причины инфаркта миокарда и инсульта.

Независимо от того, какие препараты назначены с целью антитромбоцитарной терапии (Аспирин®, клопидогрель, другие препараты и их комбинации), эффективность такого лечения практически никогда не оценивается. Вопрос о том, следует ли ее мониторировать у отдельных категорий пациентов и/или индивидуально подбирать дозы и/или препараты, остается открытым. В этом контексте проблема «аспиринорезистентности» – если такое явление на самом деле существует – становится весьма актуальной.

Как работает Аспирин®?

Аспирин® воздействует на тромбоциты путем ацетилирования циклооксигеназы (ЦОГ). Ингибирование конститутивной ЦОГ является необратимым. Так как тромбоциты не имеют ядер и не могут синтезировать ЦОГ, действие Аспирина продолжается в течение всей жизни тромбоцитов, т. е. 7-10 дней. ЦОГ необходима тромбоцитам для образования из циклических эндопероксидов тромбоксана A_2 (ТХА₂) – очень мощного стимула агрегации тромбоцитов.

Аспирин® оказывает множество эффектов, но ограничивающихся ЦОГ-зависимым ингибированием агрегации тромбоцитов (табл. 1).

У пациентов, получающих Аспирин®, наблюдается остаточная зависимость от арахидоновой кислоты активация тромбоцитов, не связанная с недостаточной приверженностью к лечению или субоптимальной дозировкой препарата. Эта активация не зависит от ЦОГ и осуществляется через АДФ-рецепторы P2Y₁ и P2Y₂. Воздействуя на сигнальный путь оксида азота (NO)/ядерного фактора транскрипции каппа В (NF-κB), Аспирин® способствует ингибированию активации тромбоцитов нейтрофилами.

Другие препараты, подавляющие экспрессию или активность ЦОГ (в частности, НПВП), и прямые ингибиторы ТХА₂-синтетазы и рецепторов ТХА₂, также ингибируют агрегацию тромбоцитов, однако в отличие от Аспирина они не проявляют такого же благоприятного эффекта в отношении кардиоваскулярной протекции. Это позволяет говорить об уникальных васкулярных свойствах Аспирина, не зависящих от ЦОГ-ТХА₂.

С патогенезом атеросклероза и развитием острых сосудистых событий тесно связана активация воспалительного каскада. Аспирин® снижает активность клеток

воспаления, высвобождение эластазы и растворимой молекулы адгезии-1 (ICAM-1), образование малонового диальдегида и антител к окисленным липопротеидам низкой плотности (ЛПНП).

Аспирин® обладает выраженными антиоксидантными свойствами, благодаря чему защищает холестерин ЛПНП от окисления. На сегодня доказано, что окисленные ЛПНП являются более сильным медиатором атеросклероза, чем нативные. Снижением образования окисленных ЛПНП отчасти можно объяснить антиатерогенный эффект Аспирина, а его салицилатный компонент блокирует транскрипцию рецептора окисленных ЛПНП в эндотелии и тромбоцитах. Аспирин® связывает гидроксильные радикалы, а также индуцирует синтез ферритина, секвестрирующего свободное цитозольное железо – основной катализатор образования свободных радикалов. Кроме того, Аспирин® способен оказывать умеренное гиполипидемическое действие.

Активируя чувствительный к окислительно-восстановительному балансу NF-κB, Аспирин® ингибирует экспрессию гена цитокинуиндуцибельной NO-синтетазы. Ацетильный компонент Аспирина позволяет ему ацетилировать ε-аминогруппы лизиновых остатков в белках и таким образом предотвращать окисление последних. Данный эффект сопровождается защитой от окисления липопротеидов и фибриногена, что проявляется уменьшением воспаления у пациентов с сосудистыми заболеваниями.

Аспирин® корригирует состояние дисфункции эндотелия и предотвращает адгезию нейтрофилов и моноцитов на активированные эндотелиальные клетки сосудов. Это действие опосредуется ингибированием активации NF-κB и индукции различных молекул адгезии, таких как VCAM-1, ICAM-1 и E-селектин. У пациентов с клиническими проявлениями сосудистых заболеваний Аспирин® нормализовал эндотелиальную дисфункцию, вызванную никотином, а у больных с гиперхолестеринемией восстанавливал сосудорасширяющий эффект ацетилхолина на артерии предплечья.

В высоких концентрациях Аспирин® ингибировал рост культуры гладкомышечных клеток человека. Это свойство препарата может иметь благоприятный эффект после чрескожных вмешательств, снижая вероятность рестеноза в месте ангиопластики или установки стента. Аспирин® способен устранять коронарную вазоконстрикцию, вызванную гипоксией, что также является положительным эффектом у пациентов, подвергающихся чрескожным вмешательствам на артериях сердца.

Помимо антитромбоцитарного, Аспирин® проявляет и некоторый антикоагулянтный эффект. Салициловая кислота (метаболит Аспирина) может ингибировать γ-карбоксилирование факторов II, VII, IX и X. Под действием Аспирина повышается фибринолитическая активность крови; этот эффект опосредуется ацетилированием ε-аминогрупп лизиновых остатков.

В регуляции ангиогенеза участвуют обе изоформы ЦОГ – ЦОГ-1 и ЦОГ-2. Аспирин® подавляет ангиогенез, являющийся необходимым этапом прогрессирования атеросклероза. Данный эффект Аспирина обусловлен ингибированием активности митогенактивируемой протеинкиназы (МАРК) на эндотелиальных клетках.

Что же такое «аспиринорезистентность»?

Единого определения «аспиринорезистентности» сегодня не существует. Это явление описывалось на основании клинических данных и результатов лабораторных тестов, оценивающих функцию тромбоцитов.

Клиническое определение «аспиринорезистентности» подразумевает развитие тромбоэмболических событий, несмотря на прием Аспирина; в лабораториях «аспиринорезистентность» обозначают как недостаточное ингибирование реактивности тромбоцитов Аспирином. Некоторые авторы клиническую резистентность к Аспирину называют «неудачей лечения». Однако не у всех пациентов с «неудачей лечения» присутствуют лабораторные признаки «аспиринорезистентности», и наоборот.

По данным литературы, распространенность «аспиринорезистентности» колеблется в широких пределах, составляя у здоровых взрослых около 8,3% (табл. 2). У лиц с одним и более факторов риска этот показатель варьирует от 0,7 до 23,4%, у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца – от 0,4 до 29%, у больных с сосудистыми заболеваниями, подвергающихся реваскуляризирующим вмешательствам, – в диапазоне 50-70%. В то же время по данной комбинации трех наиболее часто используемых лабораторных тестов (VerifyNow, оптической агрегометрии и PFA-100) распространенность «аспиринорезистентности» у пациентов с транзиторными ишемическими атаками и инсультом составляет около 2%.

Лабораторная оценка активации тромбоцитов

Широкое расхождение в публикуемых показателях распространенности «аспиринорезистентности» у одних и тех же категорий пациентов прежде всего объясняется использованием разных нестандартизированных тестов для оценки активации тромбоцитов. Как правило, это оптическая агрегометрия, агрегация цельной крови, проточная цитометрия и тесты, используемые у постели больного (т. н. прикроватные). К непрямым методам оценки образования ТХА₂ относятся определение уровня ТХВ₂ в сыворотке и 11-дегидро-ТХВ₂ в моче. Однако при измерении концентраций метаболитов ТХА₂ не учитывается образование ТХА₂ из нетромбоцитарных источников, таких как эндотелиальные клетки, лейкоциты и почечная ткань.

Оптическая и импедансная агрегометрия длительное время была золотым стандартом оценки агрегационной функции тромбоцитов. Позже были разработаны тесты, позволяющие оценивать активацию тромбоцитов у постели больного. Некоторые из этих тестов определяют только ЦОГ-зависимый агрегационный каскад, другие дополнительно учитывают ЦОГ-независимые пути агрегации. В качестве «прикрыватных» чаще всего используются тесты VerifyNow и PFA-100. Следует отметить низкую корреляцию между результатами, получаемыми с помощью PFA-100, агрегометрии тромбоцитов и проточной цитометрии Gp IIb/IIIa. Некоторые авторы для оценки эффективности Аспирина используют определение метаболитов препарата и время кровотечения.

Время кровотечения – единственное исследование in vivo, измеряющее активацию

тромбоцитов. Этот показатель не зависит от факторов коагуляции и является хорошим маркером тромбоцитарной функции. Согласно консенсусу Рабочей группы по резистентности к антитромбоцитарным препаратам термин «лабораторная резистентность» следует использовать только в случае фармакодинамической резистентности, возникающей вследствие измененной фермента или рецептора. Недостаточный ответ на Аспирин® определяется как >10-20% при оптической и >0 Ом при импедансной агрегометрии. Для оценки аспириноспецифичных эффектов рекомендуется применять тест с агрегацией, индуцированной арахидоновой кислотой, или определять уровень ТХВ₂ в сыворотке. Тем не менее необходимо подчеркнуть, что ни один из вышеуказанных лабораторных показателей не ассоциируется с неблагоприятными кардиоваскулярными исходами.

В действительности ли существует «аспиринорезистентность»?

Феномен резистентности к Аспирину описывается как сниженное подавление агрегации тромбоцитов у некоторых больных, принимающих Аспирин®. Термин «аспиринорезистентность» стал использоваться на основании того, что у ряда пациентов, имеющих данный феномен, развиваются кардиоваскулярные события, предположительно связанные с активацией тромбоцитов. Однако прямая корреляция между развитием этих событий и активацией тромбоцитов ex vivo никогда не была доказана. Кроме того, сниженный ответ тромбоцитов (подавление агрегации) в исследованиях, сообщавших об «аспиринорезистентности», определяли с помощью разных методов. В одних исследованиях для оценки агрегации тромбоцитов использовали обогащенную тромбоцитами плазму, в других – цельную кровь; в некоторых работах измеряли уровень ТХВ₂ в сыворотке. Концентрация агонистов, используемых для индуцирования агрегации тромбоцитов, в разных исследованиях варьировала в широких пределах, к тому же применялись различные агонисты.

Таким образом, в изучении агрегации тромбоцитов под действием тех или иных стимулов неизбежно приходится сталкиваться с различными подводными камнями. У одного и того же пациента «аспиринорезистентность» может определяться по данным одних методов и отсутствовать по результатам других, также как и исчезать через 1-2 нед при повторном исследовании.

Как уже указывалось выше, существует остаточная активация тромбоцитов (первичная волна агрегации), не подвергающаяся воздействию Аспирина и не зависящая от недостаточной приверженности пациентов к лечению и неадекватной дозировки Аспирина. У некоторых больных остаточная агрегация может быть довольно выраженной. Агрегация тромбоцитов может осуществляться множественными путями, при этом доступные лабораторные методы оценивают лишь один или два из них. Большинство этих путей не являются зависимыми исключительно от ТХА₂ и, следовательно, не могут рассматриваться как аспириноспецифичные. Наконец, практически во всех исследованиях, изучавших «аспиринорезистентность», не определяли изначальную функцию тромбоцитов (т. е. до начала приема Аспирина). На наш взгляд, широкая вариабельность

распространенности «аспиринорезистентности» является отражением гетерогенности ответа тромбоцитов у разных пациентов.

Существует множество объяснений сниженного ингибирования агрегации тромбоцитов у больных, получающих Аспирин® (табл. 3). Наиболее вероятной причиной «аспиринорезистентности» является низкий комплаенс. Способствовать «аспиринорезистентности» может прием сопутствующих препаратов, прежде всего НПВП и ингибиторов протонной помпы (ИПП), которые воздействуют на кинетику ЦОГ. Пол, возраст и курение также влияют на антиагрегационный эффект Аспирина. По данным некоторых авторов, гормональные изменения у женщин могут повышать агрегацию тромбоцитов и таким образом способствовать выявлению у них «аспиринорезистентности», однако этот феномен не доказан. Известны также суточные и сезонные колебания активации тромбоцитов, связанные с пиками

высвобождения катехоламинов в утренние часы и в зимние месяцы года, которые могут проявляться как сниженный ответ на Аспирин®. Еще одной причиной «аспиринорезистентности» считается вариабельность фармакокинетики. Клинические состояния, например сахарный диабет, ИБС, хроническая болезнь почек, острый коронарный синдром, воспалительные заболевания, ожирение и шунтирующие операции, характеризуются повышенным агрегационным ответом тромбоцитов на различные стимулы, что может описываться как «аспиринорезистентность». Согласно нашим собственным наблюдениям, при продолжении лечения Аспирином уровни ТХВ₂ в сыворотке увеличиваются, возможно, в ответ на ускоренное обновление тромбоцитов и/или активацию альтернативных источников образования ТХА₂.

В нескольких исследованиях было установлено, что генетический полиморфизм Gp IIa (P1A1/A2) и ЦОГ-1/ЦОГ-2 может быть причиной

вариабельного эффекта Аспирина в отношении тромбоцитарной функции.

Следует подчеркнуть, что при состояниях, ассоциирующихся с инфекционным процессом и воспалением, нетромбоцитарные источники (моноциты, макрофаги и эндотелиальные клетки) активируют фермент ЦОГ-2, в результате чего увеличивается образование ТХА₂ и повышаются уровни F2-изопростанов. Эти механизмы, не зависящие от ЦОГ-1, играют особую роль у пациентов с сахарным диабетом, гиперлипидемией, сердечной недостаточностью и табачной зависимостью. Так, все эти заболевания сопровождаются усиленным перекисным окислением липидов и арахидоновой кислоты и, как следствие, избыточной продукцией изопростанов. Неспособность стандартных доз Аспирина полностью ингибировать ТХА₂ в таких ситуациях может ошибочно трактоваться как «аспиринорезистентность».

Ведение сниженного ответа на Аспирин®

В 2005 г. Рабочая группа по резистентности к Аспирину пришла к выводу об отсутствии доказательств клинической пользы от изменения схемы лечения Аспирином при «аспиринорезистентности». Одни авторы рекомендуют повышать дозу препарата для преодоления этого феномена, другие опровергают состоятельность такого подхода. Мы считаем, что у большинства пациентов адекватного подавления агрегации тромбоцитов можно достичь с помощью низких доз Аспирина, однако некоторым больным могут потребоваться более высокие дозы. Каких пациентов следует относить к последней категории – не известно. В нашей клинической практике мы часто назначаем Аспирин® в дозе 325 мг/сут больным с множественными факторами риска с наличием признаков прогрессирующего сосудистого повреждения и воспаления, а также пациентам, у которых верифицируются повторные окклюзии коронарных артерий. Определенный эффект может оказать добавление второго антиагрегационного препарата – клопидогреля или прасутреля. В одном из недавних исследований было показано, что преодолению «аспиринорезистентности» может способствовать назначение ω₃-жирных кислот.

У пациентов, нуждающихся в терапии Аспирином, по возможности не следует использовать НПВП и ИПП или же необходимо назначать их в минимальных эффективных дозах, так как данные препараты способны снижать биодоступность Аспирина. Это может быть справедливым и в отношении других лекарственных средств, влияющих на фармакокинетику Аспирина. «Прикроватные» тесты, по нашему мнению, практически бесполезны в определении того, имеет ли пациент «аспиринорезистентность» или нет.

Выводы

Аспирин® – уникальный лекарственный препарат с более чем вековой историей, снижающий риск сердечно-сосудистых событий и замедляющий атеросклероз. Непосредственное антиагрегационное действие Аспирина дополняют его многочисленные плейотропные эффекты, которые он оказывает на организм человека. Использование термина «аспиринорезистентность», базирующегося на необоснованных допущениях и несовершенных исследованиях в пробирке, служит плохой службой этому исключительно полезному препарату.

Статья печатается в сокращении.

Список литературы находится в редакции.

J.L. Mehta, B. Mohandas. Aspirin resistance: fact or fiction? A point of view. *World Journal of Cardiology* 2010; 26 (9): 280-288

Перевел с англ. Алексей Терещенко

КОММЕНТАРИЙ СПЕЦИАЛИСТА

Аспиринорезистентность — «философский камень» современной кардиологии?



Заведующий отделом сердечной недостаточности ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины, доктор медицинских наук, профессор Л.Г. Воронков

Если не считать сублингвальной формы нитроглицерина, Аспирин® является давнейшим из ныне применяющихся в кардиологии готовых лекарственных средств. Новая «жизнь» Аспирина, начавшаяся после открытия в 1970-е гг. его антиагрегационных свойств, оказалась исключительно продуктивной – сопряженной с его выдвиганием как на позицию золотого стандарта профилактики сердечно-сосудистых (СС) заболеваний, так и на ведущее место среди используемых в мире лекарственных препаратов.

Как своего рода «ложку дегтя» в безупречной репутации Аспирина часть врачей восприняли научную дискуссию о так называемой аспиринорезистентности (АР), дрялющая в течение примерно полутора последних десятилетий. В контексте этой дискуссии дониме муслировались два термина: клиническая АР и биохимическая, или лабораторная, АР. Оба эти понятия вплоть до последнего времени не только оставались дискуссионными, но и в силу широты их трактовки подчас становились пищей для выводов спекулятивного характера.

Появившуюся в конце прошлого года в авторитетном издании *World Journal of Cardiology* фундаментальную обзорно-аналитическую статью американских кардиологов I.L. Mehta и B. Mohandas по данной проблеме можно расценить не только как актуальную и своевременную, но и как практически весьма важную с точки зрения обозначенных в ней ключевых положений. Авторы резонно не фокусируют внимание на явно неудачном термине «клиническая АР», приводя в качестве альтернативного (характеризующего факт развития СС-события, несмотря на прием Аспирина) определение «неудача лечения». Именно последний термин, принимая во внимание мультифакториальную природу атеротромбоза, априори не дезориентирует клиницистов, позволяя сосредоточить внимание собственно на лабораторных подходах, призванных «объективизировать» АР. Тем не менее проведенный далее авторами тщательный анализ имеющихся на сегодня данных показал, что ни одна из существующих лабораторных методик выявления АР не обладает достаточной точностью и воспроизводимостью, а результаты их использования довольно часто не совпадают. Авторами обзора к тому же выполнена, может быть, наиболее полная на нынешний день «инвентаризация» терапевтически полезных плейотропных (т. е. не связанных с ингибированием образования ТХА₂ в тромбоцитах) эффектов Аспирина, находящихся вне сферы чувствительности лабораторных методик, предназначенных собственно для оценки состояния тромбоцитарного звена гемостаза. В свете изложенного не вызывает удивления частое несоответствие так называемой клинической АР (неудачи лечения) и лабораторной АР, на что обращают внимание авторы.

В статье справедливо указывается, что наиболее частой причиной АР является недостаточная приверженность к лечению (комплаенс) пациентов. Наряду с этим в работе обозначен и ряд состояний, ассоциированных с высоким уровнем системного воспалительного ответа (диабет, гиперлипидемия, сердечная недостаточность, курение), при которых гиперпродукция ТХА₂ осуществляется за счет нетромбоцитарных источников активации ЦОГ-2 (макрофагов, эндотелиоцитов), что опять-таки ложно трактуется как АР.

В реферате, предваряющем полный оригинальный текст работы, авторы заключают, что само по себе «использование термина АР, базирующегося на знаниях, полученных посредством несовершенных лабораторных методик, оказывает плохую услугу врачам и пациентам». Согласившись с этим, рискнем провести образную параллель между проводившимися дониме изысканиями в области АР и поисками философского камня, принимая во внимание отсутствие в обоих случаях практического результата. Пока остаются справедливыми положения международных Рабочих групп по антиагрегационной терапии (2004) и по АР (2005) об отсутствии оснований для изменений в стратегии аспиринопрофилактики, которые могли бы базироваться на данных лабораторных тестов. Назначение и регулярный прием Аспирина пациентами высокого СС-риска остается краеугольным камнем предупреждения сердечно-сосудистых катастроф. К этому можно лишь добавить, что в рамках данного доктринального подхода по-настоящему оправданным выглядит лишь применение оригинального (как единственного, испытанного в формате доказательной медицины) Аспирина (Аспирин Кардио®, компания «Байер») – ныне кишечнорастворимого и находящегося в так называемой календарной, повышающей комплаенс пациентов, упаковке.

Таблица 1. ЦОГ-независимые эффекты Аспирина

Действие на тромбоциты
<ul style="list-style-type: none"> Частично ингибирует активацию АДФ-рецепторов P2Y₁₂, отвечающую за резидуальную активацию тромбоцитов под действием арахидоновой кислоты Блокирует активацию NF-κB, что облегчает ингибирование тромбоцитов нейтрофилами
Противовоспалительный эффект
<ul style="list-style-type: none"> Ингибирует высвобождение эластазы, растворимой ICAM-1 и активных форм кислорода Подавляет образование малонового диальдегида и антител к окисленному ЛПНП Снижает активность клеток воспаления
Антиоксидантный эффект
<ul style="list-style-type: none"> Ингибирует образование окисленных ЛПНП Блокирует транскрипцию LOX-1 Связывает гидроксильные радикалы Индукцирует синтез ферритина Ингибирует NO-синтазу Подавляет экспрессию NF-κB
<ul style="list-style-type: none"> Ацетилирует белки и предотвращает их окисление
Модификация эндотелиальной функции
<ul style="list-style-type: none"> Предотвращает адгезию нейтрофилов и моноцитов Подавляет индукцию VCAM-1, ICAM-1 и E-селектина
Другие эффекты
<ul style="list-style-type: none"> Подавляет функцию гладкомышечных клеток сосудов Ингибирует ангиогенез Ингибирует γ-карбокситирование факторов коагуляции

Таблица 2. Распространенность «аспиринорезистентности», по данным различных авторов

Характеристика пациентов	Распространенность (%)
Здоровые взрослые	8,3
Факторы риска	0,7-23,4
Стабильная ИБС	0,4-29,2
КВЗ	12,5-56,0
АКШ	7,1-54,0
ЧКВ	12,7-26,2
ИМ	0,5-70,1
ЗСН	55,0
ЗПА	9,6-60,0

Примечания: ИБС – ишемическая болезнь сердца, КВЗ – кардиоваскулярные заболевания, АКШ – аортокоронарное шунтирование, ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство, ИМ – инфаркт миокарда, ЗСН – застойная сердечная недостаточность, ЗПА – заболевания периферических артерий.

Таблица 3. Причины «аспиринорезистентности»

Отклонения фармакокинетики
<ul style="list-style-type: none"> Низкий комплаенс Неадекватная дозировка Тахифилаксия Взаимодействие с другими препаратами, в частности НПВП и ИПП
Клинические состояния
<ul style="list-style-type: none"> Обширный атеросклероз коронарных артерий, ОКС, АКШ Сахарный диабет Сердечная недостаточность Инфекция/воспаление Ожирение
Генетические факторы
<ul style="list-style-type: none"> Мутация гена ЦОГ-1 Гиперэкспрессия ЦОГ-2 Полиморфизм Gp IIb/IIIa
Молекулярные факторы
<ul style="list-style-type: none"> Ускоренное обновление тромбоцитов Субстрат PGN₂ поставляется тромбоцитам моноцитами и эндотелиальными клетками Неполное ингибирование образования ТХА₂ Повышенная чувствительность тромбоцитов к АДФ и коллагену Повышенная экспрессия ЦОГ-2 на тромбоцитах