

Резистентность к антитромбоцитарным препаратам у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца

По материалам XIII Национального конгресса кардиологов Украины, 26-28 сентября, г. Киев

На современном этапе антитромбоцитарная терапия рассматривается как важнейший аспект ведения пациентов высокого кардиоваскулярного риска, поэтому резистентность к антитромбоцитарным препаратам является одной из острых проблем кардиологии. Вопросам применения антитромбоцитарной терапии и развития к ней резистентности у пациентов с высоким риском наступления неблагоприятных сердечно-сосудистых событий был посвящен доклад заведующего кафедрой кардиологии медицинского университета (г. Лодзь, Польша), профессора Ярослава Каспржак.

— Антитромбоцитарные препараты, прежде всего ацетилсалициловая кислота (АСК), занимают ключевые позиции в современной кардиологии. В крупных мета-анализах была установлена эффективность низких доз АСК в первичной и вторичной профилактике основных кардиоваскулярных событий. Назначая терапию АСК, необходимо тщательно взвесить все риски, сопряженные как с ее отсутствием, так и с длительным применением, и принять решение с учетом индивидуального профиля риска пациента.

Для стран Восточной Европы, включая Польшу и Украину, характерно наличие большого количества лиц высокого кардиоваскулярного риска, поэтому широкий охват населения профилактической терапией АСК является особенно актуальным для этих государств. В метаанализе АТТС было установлено, что длительный прием низких доз АСК пациентами с высоким кардиоваскулярным риском позволяет уменьшить вероятность наступления неблагоприятных сердечно-сосудистых событий на 20-30%. Частота гастроинтестинальных кровотечений на фоне такой терапии составляет 1-2% в год, что является абсолютно приемлемым показателем, учитывая значительное снижение кардиоваскулярного риска. Кроме того, повышение риска кровотечений наблюдается с основным при использовании АСК в дозах 200 мг/сут и выше, которые, как правило, назначаются на длительный срок. Таким образом, польза от терапии АСК значительно превосходит риск развития осложнений.

Несмотря на в целом высокую профилактическую эффективность, АСК проявляет свое протекторное действие не у всех пациентов. По наблюдениям Helgason и соавт. (1994), у трети больных, первоначально ответивших на АСК, по мере продолжения лечения выраженность этого ответа снижалась, а 8% пациентов в итоге оказались полностью резистентными к приему АСК в дозе до 1300 мг/сут. Впоследствии было установлено, что проблема недостаточного антитромбоцитарного эффекта существует также для клопидогреля — к этому препарату резистентны от 5 до 46% пациентов, что прежде всего обусловлено широкой генетической вариабельностью фермента CYP3A4, ответственного за превращение клопидогреля в активный метаболит. В то же время необходимо подчеркнуть, что единого определения аспиринорезистентности на сегодня не существует, а биохимическая устойчивость к антитромбоцитарным препаратам не является эквивалентом функциональной и клинической резистентности.

Явление аспиринорезистентности описывалось на основании клинических данных и результатов лабораторных тестов, оценивающих функцию тромбоцитов по ЦОГ-1-зависимой продукции тромбоксана А₂. Клиническое определение устойчивости к АСК подразумевает развитие тромбоэмболических событий, несмотря на прием АСК; в лабораториях аспиринорезистентность обозначают как

недостаточное ингибирование реактивности тромбоцитов АСК. Кроме того, резистентность к АСК может быть обусловлена различными объективными причинами (табл.), а также низкой приверженностью пациента к лечению.

Таблица. Возможные механизмы резистентности к АСК
Механизмы, связанные с фармакотерапией
<ul style="list-style-type: none"> • Лекарственные взаимодействия, в частности с другими НПВП • Низкая биодоступность некоторых препаратов АСК в кишечнорастворимой оболочке
Клинические состояния
<ul style="list-style-type: none"> • Обширный атеросклероз коронарных артерий, острый коронарный синдром, аортокоронарное шунтирование • Сахарный диабет • Сердечная недостаточность • Инфекция/воспаление • Ожирение
Истинная резистентность (редко)
<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 • Неполное ингибирование образования ТХА₂ • Повышенная чувствительность тромбоцитов к АДФ и коллагену • Повышенная экспрессия ЦОГ-2 на тромбоцитах

Широкое расхождение в публикуемых показателях распространенности резистентности к АСК 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, применяемые у постели больного (так называемые прикроватные). К непрямым методам оценки образования ТХА₂ относят определение уровня ТХВ₂ в сыворотке и 11-дегидро-ТХВ₂ в моче. Однако при измерении концентрации метаболитов ТХА₂ не учитывается образование ТХА₂ из нетромбоцитарных источников, таких как эндотелиальные клетки, лейкоциты и почечная ткань. Оптическая и импедансная агрегометрия длительное время считалась 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 прикроватных чаще всего используются тесты VerifyNow и PFA-100. Следует отметить низкую корреляцию между результатами, получаемыми с помощью PFA-100, агрегометрии тромбоцитов и проточной цитометрии Gr IIb/IIIa. Некоторые авторы для оценки эффективности АСК используют определение метаболитов препарата и время кровотечения. Необходимо

подчеркнуть, что ни один из вышеуказанных лабораторных показателей не ассоциируется с неблагоприятными кардиоваскулярными исходами.

Нами было проведено исследование с целью изучить распространенность субоптимального ответа на терапию АСК у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца — жителей Центральной Европы. Кроме того, задачи исследования включали оценку эффективности удвоения исходной стартовой дозы АСК с 75 до 150 мг/сут и идентификацию предикторов восстановления антитромбоцитарного эффекта АСК.

В рамках исследования скрининг прошли 299 больных стабильной стенокардией. Критерием включения служила резистентность к АСК, определенная как результат теста VerifyNow >550 ARU (aspirin reaction units — единицы реакции на аспирин). Пациенты с противопоказаниями к приему АСК, злокачественными новообразованиями, хроническими воспалительными заболеваниями, тромбоцитопенией (<50×10⁹/л), низкой ожидаемой продолжительностью жизни (<6 мес) и получающие другие нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) из исследования исключались. Пациенты, перенесшие коронарную ангиопластику (баллонную или стентирование), могли принимать участие в исследовании, если на момент скрининга прошло не менее 3 мес после вмешательства.

Все пациенты на протяжении 70±33 дней перед скринингом принимали АСК 75 мг/сут (кишечнорастворимые таблетки 75 мг, Полокард, Polpharma). С помощью теста VerifyNow была определена группа из 40 больных, резистентных к АСК 75 мг/сут (ARU >550). В течение следующих 4 нед этих больных перевели на прием Полокарда 150 мг/сут.

Приверженность пациентов к назначенному лечению составила 100%. В зависимости от наличия или отсутствия резистентности к АСК при повторном тестировании пациентов разделили на две группы: первая группа — пациенты, у которых чувствительность к АСК восстановилась; вторая — больные, оставшиеся резистентными к АСК.

Результаты исследования показали, что перевод пациентов на прием Полокарда 150 мг/сут позволил успешно восстановить чувствительность к АСК у 62,5% пациентов (n=25), первоначально резистентных к приему АСК в дозе 75 мг/сут.

По данным одномерного статистического анализа, достоверными предикторами восстановления чувствительности к АСК были мужской пол (отношение риска 7,87; p=0,004), более низкий показатель ARU на фоне приема препарата в дозе 75 мг/сут (ОР 0,97; p=0,0084) и более низкое содержание лейкоцитов в периферической крови (ОР 0,72; p=0,0353). В многомерном анализе такими предикторами служили мужской пол (ОР 6,88; p=0,024) и более низкий показатель ARU на фоне приема препарата в дозе 75 мг/сут (ОР 0,97; p=0,039).



Я. Каспржак

На основании результатов исследования была разработана простая 2-балльная шкала, позволяющая прогнозировать ответ на удвоение дозы АСК. При оценке ответа по этой шкале за мужской пол и ARU ≤608 присваивается по одному баллу. В проведенном исследовании пациенты, ответившие на увеличение дозы АСК до 150 мг/сут, распределились следующим образом: 0 баллов — 8%, 1 балл — 36% и 2 балла — 56%.

Полученные данные согласуются с результатами других исследований. Так, в исследовании BOCLA-Plan, проводившемся в Германии, индивидуализированное повышение дозы клопидогреля и АСК (при резистентности, верифицированной с помощью агрегометрии) позволило значительно минимизировать вероятность недостаточного ответа на двойную антитромбоцитарную терапию. В этом исследовании предикторами резистентности к клопидогрелю служили острый коронарный синдром, повышение уровня тропонина, сахарный диабет, количество тромбоцитов, уровни С-реактивного белка и гликозилированного гемоглобина, предикторами резистентности к АСК — все вышеуказанные факторы плюс креатинин сыворотки и повышенный уровень гемоглобина. Кроме того, резистентность к клопидогрелю повышала вероятность недостаточного ответа на АСК, и наоборот.

В заключение следует отметить, что резистентность к АСК и другим антитромбоцитарным препаратам является клинически значимым феноменом. Единые стратегии диагностики и преодоления резистентности на сегодня не разработаны, поэтому практическому врачу приходится полагаться лишь на собственные знания факторов риска и этиологии аспиринорезистентности. Простое решение удвоить дозу АСК до 150 мг/сут* позволяет получить адекватный ответ у большинства пациентов, резистентных к приему АСК 75 мг/сут.

Не следует забывать также о необходимости обеспечения долгосрочной приверженности пациентов к лечению АСК, залогом которой является назначение не только экономически доступных препаратов с проверенным качеством, но и безопасных в отношении развития побочных эффектов, наиболее распространенными среди которых являются болевой синдром, эрозия и язва желудка, а также ЖКТ-кровотечения. В этой связи особый интерес представляют кишечнорастворимые формы АСК, применение которых уменьшает вероятность раздражающего воздействия на слизистую оболочку верхних отделов ЖКТ и снижает риск развития гастроинтестинальных осложнений длительной антитромбоцитарной терапии. Следует отметить, что в большом количестве исследований, доказавших эффективность АСК в улучшении прогноза кардиологических пациентов, применяли именно кишечнорастворимую форму этого препарата, тогда как для остальных форм АСК — буферных, растворимых и комбинированных с антацидами такие доказательства отсутствуют.

*В данной дозе выпускаются таблетки препарата АСК, зарегистрированного в Украине под торговым названием Полокард (таблетки 75 и 150 мг в кишечнорастворимой оболочке), производитель компания Польшфарма.

Подготовил Алексей Терещенко

