РЕЗИСТЕНТНОСТЬ К АНТИТРОМБОЦИТАРНЫМ ПРЕПАРАТАМ У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ С ПОДЪЕМОМ СЕГМЕНТА ST

Д.Х. Айнетдинова, А.Е. Удовиченко, В.А. Сулимов

Кафедра факультетской терапии №1 Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова

Резистентность к антитромбоцитарным препаратам у больных острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST
Д.Х. Айнетдинова, А.Е. Удовиченко, В.А. Сулимов
Кафедра факультетской терапии №1 Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова

Цель. Оценить частоту резистентности к ацетилсалициловой кислоте (АСК) и клопидогрелю у больных острым коронарным синдромом (ОКС) с подъемом сегмента ST и выявить возможные клинические факторы, способствующие развитию данного состояния.
Материал и методы. В исследование включены 58 больных (49 мужчин, 9 женщин) в возрасте от 37 до 84 лет (в среднем 60,8±12,3 лет) с острым коронарным синдром с подъемом сегмента ST. Агрегацию тромбоцитов исследовали методом Борна. Критерием резистентности к АСК являлся уровень агрегации ⩾20% после индукции арахидоновой кислотой. При снижении АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов <10%, 10-29%, и ⩾30% относительно исходного уровня пациентов рассматривали как резистентных, «частично резистентных» и чувствительных к терапии клопидогрелем, соответственно.
Результаты. АСК и клопидогрель вызывали значимое снижение агрегации, индуцированной арахидоновой кислотой и АДФ, к 7 дню лечения ($p<0,05$). Наиболее высокая частота резистентности выявлена у больных сахарным диабетом (71,1% к АСК и 57,1% к клопидогрелю) и ожирением (42,9% к клопидогрелю).
Заключение. Среди больных ОКС с подъемом сегмента ST частота резистентности достигает 28,9% к АСК и 24,4% к клопидогрелю. У больных сахарным диабетом, ожирением частота резистентности достоверно выше ($p<0,05$). У резистентных к АСК и клопидогрелю больных достоверно выше частота ранних осложнений инфаркта миокарда.
Ключевые слова: резистентность к ацетилсалициловой кислоте, резистентность к клопидогрелю, острый коронарный синдром, агрегация тромбоцитов.
РФК 2008;2:23–29

Antiplatelet therapy resistance in patients with acute coronary syndrome with ST–segment elevation
D.H. Ainetdinova, A.E. Udovichenko, V.A. Sulimov
Department of faculty therapy №1, Moscow Medical Academy named after I.M. Setchenov

Aim. To evaluate the incidence of acetylsalicylic acid (ASA) and clopidogrel resistance in patients with acute coronary syndrome with ST-segment elevation and to find out possible clinical factors, contributing to this state.
Material and methods. 58 patients with acute coronary syndrome with ST-segment elevation (49 men, 9 women) were included into the study. Age of patients ranged from 37 to 84 y.o. (60,8±12,3 y.o. in average). Platelet aggregation was assessed by the Born's method. Level of arachidonic acid-induced aggregation ⩾20% considered as ASA resistance. Decreasing of ADP-induced platelet aggregation <10%, 10-29%, and ⩾30% compared to the basal level considered as clopidogrel resistance, "partial clopidogrel resistance" or clopidogrel sensitiveness, respectively.
Results. ASA and clopidogrel decreased arachidonic acid-induced and ADP-induced aggregation after 7 days of the therapy compared to the basal levels ($p<0,05$). The highest incidence of resistance was registered in patients with diabetes mellitus (71,1% to ASA, 57,1% to clopidogrel) and obesity (42,9% to clopidogrel).
Conclusion. The incidence of ASA and clopidogrel resistance reached to 28,9% and 24,4% respectively in patients with acute coronary syndrome with ST-segment elevation. The prevalence of antiplatelet therapy resistance is significantly higher in patients with diabetes mellitus and obesity ($p<0,05$). The incidence of early complications of acute myocardial infarction is higher in patients resistant to ASA and clopidogrel.
Key words: acetylsalicylic acid resistance, clopidogrel resistance, acute coronary syndrome, platelet aggregation.
Rational Pharmacother. Card. 2008;2:23–29

Ацетилсалициловая кислота (АСК) и клопидогрель являются наиболее широко используемыми антитромбоцитарными препаратами, клиническая эффективность которых подтверждена многочисленными исследованиями и мета-анализами [1-4]. Однако существует большая категория больных, у которых, несмотря на прием антитромбоцитарных препаратов, возникают повторные ишемические осложнения. Распространенность этого явления во многом зависит от применяемых диагностических тестов и категорий больных и колеблется в пределах 5–40%. При исследовании резистентности к антиагрегантным препаратам наибольший интерес представляют пациенты с острым коронарным синдромом (ОКС) как группа наивысшего риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. В связи с этим чрезвычайно важным становится не только определение функции тромбоцитов с целью выявления пациентов, резистентных к антиагрегантным препаратам, но и определение возможных факторов, обусловливающих возникновение резистентности.

Цель нашего исследования – оценить частоту резистентности к АСК и клопидогрелю у больных ОКС с подъемом сегмента ST и выявить возможные клинические факторы, способствующие развитию данного состояния.

Материал и методы

Общая характеристика больных. В исследование включены 58 больных (49 мужчин, 9 женщин) в возрасте от 37 до 84 лет (средний возраст 60,8±12,3 лет), госпитализированных в отделение реанимации и интенсивной терапии клиники кардиологии ММА им. И.М. Сеченова с января 2006 г. по июнь 2007 г. с диагнозом ОКС с подъемом сегмента ST. Критериями исключения из исследования были давность ОКС более 3-х суток; непереносимость АСК и/или клопидогреля; недавнее кровотечение в анамнезе; обострение язвенной болезни желудка или двенадцатиперстной кишки; терапия варфарином; нежелание пациента участвовать в исследовании; количество тромбоцитов менее 150000/мкл; концентрация гемоглобина менее 95 г/л.

Характеристика больных, включенных в исследование, представлена в табл. 1 и 2.

7 (12,1%) больных в прошлом перенесли инфаркт миокарда (ИМ). Предшествующая терапия АСК проводилась у 14-ти (24,1%) пациентов.

В качестве клинических факторов риска резистентности к антитромбоцитарным препаратам и последующих сердечно-сосудистых осложнений рассматривались артериальная гипертензия, курение, сахарный диабет, ожирение, гиперлипидемия, возраст, пол.

Таблица 1. Клиническая и демографическая характеристика больных

Характеристика	Значение	Доля, %
Возраст, лет	58,9±12,7	
Мужчины, n	49	84,4
Женщины, n	9	15,6
Инфаркт миокарда в анамнезе, n	7	12,1
Предшествующая терапия АСК, n	14	24,1
Сахарный диабет, n	9	15,6
Артериальная гипертензия, n	40	68,9
Гиперлипидемия, n	37	63,8
Курение, n	34	58,6
Ожирение (I, II, III степени), n	21	36,2
Развитие острой ЛЖ недостаточности, n	15	25,8
Другие осложнения, n	26	44,8

Таблица 2. Данные лабораторно-инструментальных исследований у больных ОКС с подъемом сегмента ST (n=58)

Показатель	Значение (M±SD)
Тромбоциты, $x10^9$/л	229±45
Лейкоциты, $x10^9$/л	9,69±3,42
Гемоглобин, г/л	140,6±14,6
СРБ, мг/дл	4,71±7,1
Фибриноген, г/л	3,64±1,14
Фракция выброса ЛЖ, %	50,29±8,74

Артериальная гипертензия диагностирована у 40-ка (68,9%) больных ОКС с подъемом сегмента ST, гиперлипидемия - у 37-ми (63,8%). Сахарный диабет выявлен у 9-ти (15,6%) больных, ожирение – у 21-го (36,2%), около половины больных (34 – 58,6%) являлись активными курильщиками.

При наблюдении за состоянием пациентов обращалось внимание на развитие признаков острой левожелудочковой недостаточности (ОЛЖН) и таких осложнений, как нарушения ритма сердца (частая желудочковая экстрасистолия, желудочковая тахикардия, впервые возникшая фибрилляция предсердий), острая аневризма левого желудочка, нарушения проводимости (АВ блокада 2-3ст.), ранняя постинфарктная стенокардия. При этом у 15 (25,8%) больных выявлены признаки ОЛЖН, у 26 (44,8%) – другие осложнения.

Всем пациентам проводили стандартное обследование: клинический и биохимический анализы крови (включая определение уровня С-реактивного белка (СРБ) и фибриногена), ЭКГ, Эхо-КГ, рентгенографию органов грудной клетки.

Все пациенты получали АСК в нагрузочной дозе 250 мг и поддерживающей дозе 100 мг/сут (тромбо АСС) и клопидогрель (плавикс) в нагрузочной дозе 300 мг однократно, затем 75 мг/сут. Препарат АСК назначался при поступлении, клопидогрель – сразу после взятия проб крови для первичного определения агрегации тромбоцитов (в течение 24-48 ч после поступления и приема АСК).

Тромболитическая терапия проведена 34-м (58,6%) пациентам с ИМ с подъемом сегмента ST, экстренная баллонная ангиопластика (БАП) выполнена 2-м (3,5%) больным; у 2-х больных (3,5%) отмечался спонтанный тромболизис (по данным ЭКГ), остальным 15-ти (25,9%) больным этой группы тромболизис не проводился в связи с поздним поступлением (более 12 ч от начала болевого синдрома). В качестве тромболитических препаратов использовались стрептокиназа, проурокиназа, альтеплаза. Плановая коронароангиография (КАГ) проведена 24-м (41%) больным из группы ОКС с подъемом сегмента ST, из них 12-ти (20,7%) больным выполнены БАП и стентирование коронарных артерий.

Все пациенты получали низкомолекулярные гепарины (НМГ) (клексан, фраксипарин), сначала в терапевтической дозе (1 мг/кг массы тела для клексана и 100 МЕ/кг для фраксипарина каждые 12 ч), затем в профилактической. Все пациенты принимали статины, большинство пациентов принимали β-адреноблокаторы (95,2%), ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) (94,3%), нитраты (82%), части пациентов назначались диуретики (34%) и антагонисты кальция (8,1%). При выписке всем больным (при отсутствии противопоказаний) было рекомендовано продолжить прием β-адреноблокаторов, иАПФ, статинов.

Всем больным рекомендован прием АСК на неопределенно долгий срок. Пациентам, у которых выполнялись БАП и стентирование коронарных артерий, рекомендован прием клопидогреля не менее 12 мес, остальным пациентам – не менее 1 мес от начала приема. Период наблюдения за больными составил 21 день.

Исследование функции тромбоцитов. Забор крови для исследования производился вскоре после поступления (до назначения клопидогреля, но в течение 24-48 ч после назначения АСК) и через 12 и 36 ч, на 7-й и 21-й день после первичного определения агрегации тромбоцитов. Для этого сухой иглой пунктировали периферическую вену, кровь набирали в пластиковую пробирку, содержащую 3,8%-ный раствор цитрата натрия в соотношении – 1 объемная часть раствора цитрата натрия и 9 объемных частей крови. Стабилизированную кровь центрифугировали в течение 5-7 минут при 1500 об/мин для получения богатой тромбоцитами плазмы. Затем эту плазму в пластиковой посуде повторно центрифугировали в течение 15-20 минут при 4000 об/мин для получения бедной тромбоцитами плазмы. Агрегацию тромбоцитов исследовали оптическим турбидиметрическим методом, основанным на регистрации изменений светопропускания обогащенной тромбоцитами плазмы [5].

В работе использовался анализатор агрегации тромбоцитов АР 2110 фирмы «SOLAR». В качестве индуктора агрегации тромбоцитов применяли раствор арахидоновой кислоты в конечной концентрации 0,5 мг/мл и раствор аденозиндифосфата (АДФ) в конечной концентрации 10 мкмоль/л. Агрегация тромбоцитов измерялась как максимальное увеличение светопропускания богатой тромбоцитами плазмы в процентах после добавления индукторов. При этом светопропускающая способность богатой тромбоцитами плазмы принималась за 0%, а в качестве контроля служила бедная тромбоцитами плазма того же пациента, светопропускающая способность которой принималась за 100%. После добавления индуктора к богатой тромбоцитами плазме в процессе агрегации тромбоцитов ее светопропускающая способность стремится от 0 к 100%.

Определение резистентности. Критерием резистентности к АСК являлся уровень агрегации ⩾ 20% после индукции арахидоновой кислотой [6].

Для оценки ответа на лечение клопидогрелем оценивали снижение агрегации тромбоцитов на фоне индукции АДФ по отношению к исходному значению в процентах:

$$\frac{AT_{исх.} - AT_{врем.}}{AT_{исх.}} \times 100\%,$$

где АТисх. – исходная агрегация тромбоцитов, АТврем. – агрегация тромбоцитов через определенное время (через 12 и 36 ч, на 7-е и 21-е сутки).

При снижении агрегации <10%, 10-29%, и ⩾30% пациентов рассматривали как резистентных, «частично резистентных» и чувствительных к терапии клопидогрелем, соответственно [7]. Окончательно резистентными считали пациентов, удовлетворяющих выше перечисленным критериям на 21-й день от первичного определения агрегации тромбоцитов или на момент отмены клопидогреля (и/или АСК) в связи с появлением осложнений или подготовкой к аортокоронарному шунтированию (АКШ).

Статистический анализ. Статистический анализ проводился с использованием программы SPSS 11.5. Непрерывные величины представлены как средние значения ± стандартное отклонение (M±SD). Сравнение между двумя зависимыми выборками проводилось с помощью теста Уилкоксона; для сравнения двух независимых выборок использовался тест Манна-Уитни. Сравнение дискретных величин осуществлялось с использованием точного критерия Фишера. Для оценки степени взаимосвязи показателей использовался корреляционный анализ. Различия считались статистически значимыми при $p<0,05$.

Результаты

Изменение агрегации тромбоцитов после индукции арахидоновой кислотой на фоне терапии АСК. Частота резистентности к АСК. На фоне терапии АСК через 12 ч после исходного взятия крови наблюдалось снижение средней агрегации тромбоцитов с 26,1±19,3% до 21,9±9,1%, через 36 ч – до 20,4±8,2%, на 7-й день – до 18,4±13,0%, на 21-й день – до 17,7±8,4%. Значимые отличия в агрегации от исходной выявлены на 7-й и 21-й дни ($p=0,009$ и $p=0,024$, соответственно), а также на 7-й и 21-й дни по сравнению с результатами через 12 ч ($p=0,005$ и $p=0,007$, соответственно) и на 21-й день по сравнению с результатами через 36 ч ($p=0,031$). При этом различий между величинами агрегации на 7-й и 21-й дни получено не было ($p=0,85$) (рис. 1).

Проведен отдельный анализ изменений агрегации после индукции арахидоновой кислотой у больных, длительно принимавших АСК в анамнезе, и у больных без предшествующей антитромбоцитарной терапии. У больных, ранее принимавших АСК, не было достоверных различий в величине средней агрегации в различные промежутки времени (в том числе на 21 день терапии) по сравнению с исходным уровнем агрегации (рис. 2).

У больных без предшествующей терапии АСК исходное среднее значение агрегации тромбоцитов оказалось выше, чем у больных, принимавших АСК, и составило 27,7±21,9%. Достоверные различия в величине агрегации по сравнению с исходным уровнем достигнуты на 7-й и 21-й день ($p=0,025$ и $p=0,012$, соответственно), а также на 7-й и 21-й день по сравне-

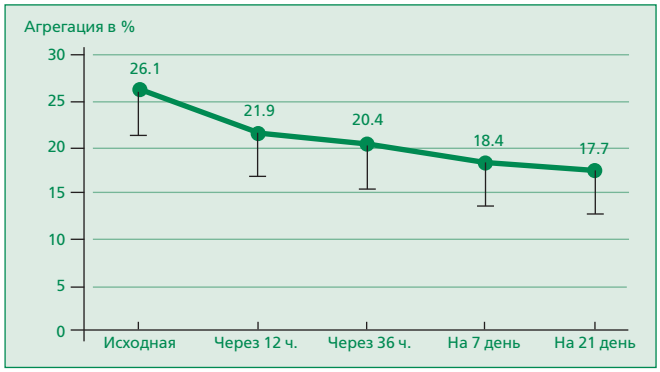

Рисунок 1. Степень снижения агрегации тромбоцитов на фоне терапии АСК

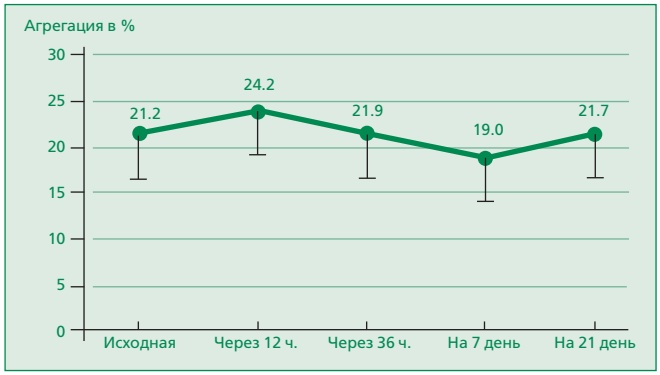

Рисунок 2. Степень снижения агрегации тромбоцитов на фоне терапии АСК у больных с предшествующей терапией АСК

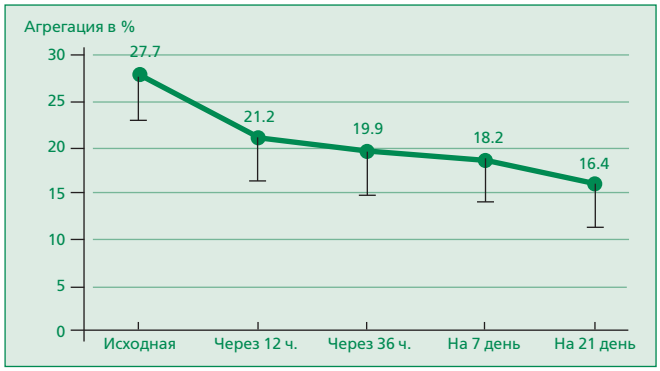

Рисунок 3. Степень снижения агрегации тромбоцитов на фоне терапии АСК у больных без предшествующей антитромбоцитарной терапии

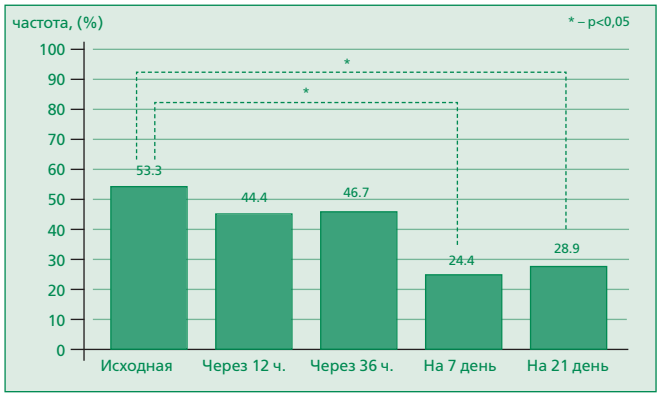

Рисунок 4. Частота резистентности к АСК у больных с ОКС с подъемом сегмента ST

нию с результатами через 12 ч (p=0,029 и p=0,016 соответственно) и на 21-й день по сравнению с результатами через 36 ч (p=0,025). При этом достоверной разницы между величинами агрегации на 7-й и 21-й дни получено не было (p=0,7, рис. 3).

При первичном определении агрегации тромбоцитов (после приема нагрузочной дозы АСК в течение 24-48 ч) доля резистентных к терапии АСК пациентов составила 53,3%, через 12 ч после первичного определения агрегации - 44,4%, через 36 ч – 46,7%, на 7 день - 24,4%, на 21 день – 28,9% (рис. 4).

Достоверное снижение частоты резистентности произошло на 7-й и 21-й дни по сравнению с первичным уровнем (p=0,007 и p=0,035, соответственно). Выявлена также достоверная разница между частотой резистентности на 7-й день и частотой резистентности через 12 и 36 ч (p=0,049 и p=0,021, соответственно). Достоверного снижения частоты резистентности с 7-го по 21-й день отмечено не было (p=0,8).

В группе больных с предшествующим длительным приемом АСК достоверного снижения частоты резистентных к АСК больных во времени отмечено не было. В группе пациентов без предшествующей антитромбоцитарной терапии выявлено достоверное снижение частоты резистентности на 7-й и 21-й дни по сравнению с первичным уровнем (p=0,013 и p=0,019, соответственно).

Изменение АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов на фоне терапии клопидогрелем. Частота резистентности к клопидогрелю. Через 12 ч. после приема нагрузочной дозы (300 мг) клопидогреля отмечено достоверное снижение агрегации тромбоцитов с 61,6±16,3% до 48,2±12,8% (p<0,0001), т.е. на 21,8% относительно исходного уровня (рис. 5). Через 36 ч после начала терапии клопидогрелем (на фоне его приема в дозе 75 мг в сутки) дальнейшего снижения агрегации не отмечалось (p=0,222). На 7-й день агрегация достоверно снизилась на 32,8% (p=0,001), относительно исходного уровня. На 21-й день дальнейшего достоверного изменения агрегации отмечено не было (p=0,204).

Через 12 ч после приема клопидогреля в нагрузочной дозе 300 мг выявлено 37,8% резистентных и 35,6% «частично резистентных», через 36 ч от начала приема клопидогреля – 26,7% резистентных и 22,2% «частично резистентных», на 7-й день – 24,4% резистентных и 8,9% «частично резистентных», на 21-й день – 24,4% резистентных и 13,3% «частично резистентных» к терапии клопидогрелем больных (рис. 6). Частота резистентных к клопидогрелю больных достоверно снизилась на 7-й и 21-й дни по сравнению с частотой резистентных через 12 ч после начала терапии клопидогрелем (p<0,05). Частота частично резистентных больных достоверно уменьшилась через 36 ч, на 7-й и

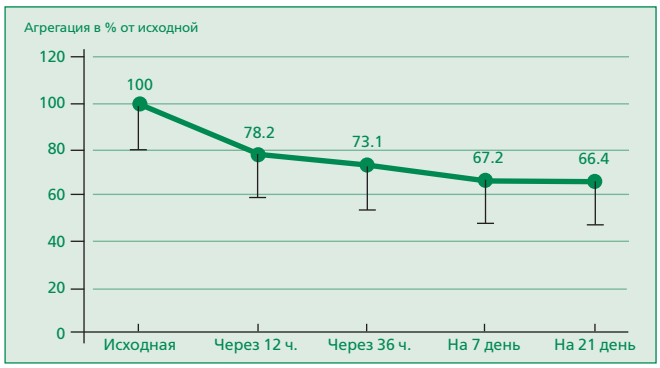

Рисунок 5. Изменение АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов у больных ОКС с подъемом сегмента ST

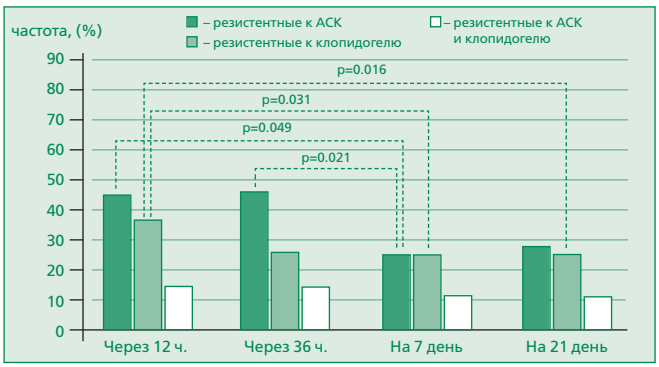

Рисунок 7. Частота резистентности к двойной антитромбоцитарной терапии у больных ОКС с подъемом сегмента ST

21-й дни по сравнению с таковой через 12 ч ($p<0,05$). При сравнении результатов через 36 ч и на 7-й день, 36 ч и 21-й день, 7-й день и 21-й день достоверной разницы в частоте как резистентных, так и частично резистентных больных выявлено не было.

Частота резистентности к двойной антитромбоцитарной терапии. При изучении частоты резистентности к обоим препаратам (и к АСК, и к клопидогрелю) получены следующие данные: через 12 ч после первичного определения агрегации (т.е. в течение 36-60 ч после начала приема АСК и через 12 ч после приема нагрузочной дозы клопидогреля) выявлено 13,3%, через 36 ч – 13,3%, на 7-й день – 11,1%, на 21-й день –11,1% резистентных к двойной антитромбоцитарной терапии больных (рис. 7). При этом отсутствовала корреляция между наличием резистентности к АСК и резистентностью к клопидогрелю ($r<0,2$).

Влияние сердечно-сосудистых факторов риска на развитие резистентности к антитромбоцитарным препаратам. Выявлена достоверная связь между резистентностью к клопидогрелю и ожирением. У пациентов с ожирением частота резистентности была значительно выше, чем у больных с нормальным или умеренно избыточным весом (42,9% по сравнению с

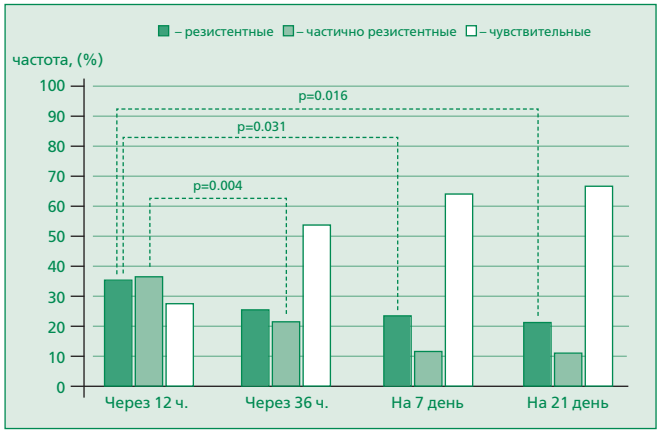

Рисунок 6. Частота резистентности к клопидогрелю в различные временные промежутки у больных ОКС с подъемом сегмента ST

10,9%, соответственно, $p=0,007$). По частоте резистентности к АСК различий между пациентами с ожирением и без него не выявлено.

В группе больных сахарным диабетом частота резистентности к АСК оказалась достоверно выше, чем у пациентов без нарушений углеводного обмена (71,4% против 21,1%, $p=0,015$).

Частота резистентности к клопидогрелю также оказалась выше у больных с сахарным диабетом по сравнению с пациентами без нарушений углеводного обмена (57,1% против 18,4%, $p=0,049$).

Влияние резистентности к антитромбоцитарным препаратам на развитие ранних осложнений у больных ОКС с подъемом сегмента ST. Частота ОЛЖН была выше у резистентных к АСК больных, чем у чувствительных к АСК пациентов (53,8% против 15,6%, $p=0,022$). Среди резистентных к АСК больных была выше частота и других осложнений: нарушения ритма сердца и проводимости, острая аневризма левого желудочка, ранняя постинфарктная стенокардия, перикардит (69,2% против 34,4%, $p=0,049$). Частота ОЛЖН была также выше у резистентных к клопидогрелю больных по сравнению с «частично резистентными» и чувствительными к данному препарату пациентами (63,6% против 33,3% и 10,7%, соответственно, $p=0,004$).

Резистентность к клопидогрелю не сопровождалось более высокой частотой других осложнений ($p=1,0$).

Обсуждение

При лабораторной оценке агрегации тромбоцитов на фоне терапии АСК и клопидогрелем существует вариабельность как среди здоровых добровольцев, так и среди больных. У части больных блокирующие свойства лекарственных средств в отношении агрегации тромбоцитов минимальны, либо со временем утрачиваются, что может приводить к развитию сердечно-сосудистых осложнений. Существуют работы, показавшие взаимосвязь между резистентностью к АСК и неблагоприятными сердечно-сосудистыми собы-

тиями у больных стабильными формами ИБС [6, 8]. В ряде работ изучалась резистентность к клопидогрелю у больных ИБС, в том числе подвергавшихся стентированию коронарных артерий [7, 9-10]. К группе с наивысшим риском сердечно-сосудистых осложнений относятся больные ОКС. Однако существует ограниченное количество работ по изучению резистентности к антитромбоцитарным препаратам у данной категории больных. В одном из исследований резистентность к АСК у больных ОКС была выше, чем при стабильном течении ИБС и достигала 40% [11]. В работе Matetzky резистентность к клопидогрелю, выявленная у значительной доли (до 25%) больных ИМ с подъемом сегмента ST, ассоциировалась с повышенным риском повторных сердечно-сосудистых событий [12]. Считается, что увеличение активности тромбоцитов при ОКС во многом обусловлено действием тромбинзависимого активирующего пептида на фоне повышенного образования тромбина [12-13].

В нашем исследовании среди больных ОКС с подъемом сегмента ST частота резистентности к АСК составила 28,9%, к клопидогрелю – 24,4%, к обоим препаратам – 11,1%. На фоне терапии АСК у больных без предшествующей антитромбоцитарной терапии достоверное снижение агрегации после индукции арахидоновой кислотой отмечено на 7-й и 21-й день по сравнению с исходным уровнем. У больных с предшествующей терапией АСК существенных изменений в величине агрегации отмечено не было. На фоне терапии клопидогрелем отмечено снижение агрегации тромбоцитов через 12 и 36 ч, на 7-й и 21-й дни (максимально на 37,7%) относительно исходного уровня.

Имеются данные о более высокой частоте резистентности к антитромбоцитарным препаратам у больных ИБС и сахарным диабетом [14]. В нашем исследовании у больных ОКС и сахарным диабетом частота резистентности достигала 71,1% к АСК и 57,1% к клопидогрелю. Кроме того, нами выявлена взаимосвязь между ожирением и резистентностью к клопидогрелю. Частота резистентности к клопидогрелю у больных, страдающих ожирением, составила 42,9%. У больных ИМ не исключено влияние резистентности к антитромбоцитарным препаратам на развитие ранних осложнений, таких как ОЛЖН, нарушения ритма сердца, ранняя постинфарктная стенокардия и др. По данным нашего исследования, частота резистентности к антитромбоцитарным препаратам у больных с ОЛЖН достигала 58,3% (и к АСК, и к клопидогрелю). Не было выявлено влияния на частоту резистентности таких факторов, как возраст, пол, гиперлипидемия, курение, количество тромбоцитов, фибриногена, СРБ.

Следует отметить, что количество пациентов, включенных в исследование, не позволяет сделать однозначного заключения. Однако возможность резистентности к антитромбоцитарным препаратам не вызывает сомнений, и ее частота значительно выше у больных с ОКС. Вопрос о том, возможно ли преодоление резистентности с помощью увеличения дозы антитромбоцитарных препаратов остается открытым.

Выводы

1. Частота резистентности к АСК у больных ОКС с подъемом сегмента ST достигает 28,9%, к клопидогрелю – 24,4%, к обоим препаратам – 11,1%.
2. У больных на фоне длительной предшествующей терапии АСК не происходит существенных изменений агрегации тромбоцитов во времени после индукции арахидоновой кислотой, что, по-видимому, может оцениваться как нормальное явление.
3. У больных сахарным диабетом частота резистентности к антитромбоцитарным препаратам значительно выше, чем у больных без нарушений углеводного обмена, и достигает 71,4% к АСК и 57,1% к клопидогрелю.
4. Ожирение может ухудшать антитромбоцитарный эффект клопидогреля: у больных с ожирением частота резистентности к клопидогрелю оказалась выше по сравнению с пациентами без ожирения и составила 42,9%.
5. Наибольшая частота ОЛЖН в раннем периоде инфаркта миокарда наблюдалась у резистентных к антитромбоцитарным препаратам больных (53,8% у резистентных к АСК и 63,6% у резистентных к клопидогрелю больных.

Литература

1. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high-risk patients. BMJ 2002; 324:71–86.
2. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17 187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. Lancet 1988; 2(8607):349–60.
3. CAPRIE Steering Committee. A randomized, blinded, trial of Clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). Lancet 1996; 348: 1329-39.
4. The Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial Investigators. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. N. Engl. J. Med. 2001; 345: 494-502.
5. Jarvis GE. Platelet aggregation: turbidimetric measurements. Methods Mol Biol. 2004;272:65-76.
6. Gum P.A., Kottke-Marchant K., Welsh P.A., et al. A prospective, blinded determination of the natural history of aspirin resistance among stable patients with cardiovascular disease. J Am Coll Cardiol. 2003; 41:961–5.
7. Muller I, Besta F, Schulz C. et al. Prevalence of clopidogrel non-responders among patients with stable angina pectoris scheduled for elective coronary stent placement. Thromb Haemost. 2003; 89: 783–7.
8. Eikelboom J.W., Hirsh J., Weitz J.I., et al. Aspirin-resistant thromboxane biosynthesis and the risk of myocardial infarction, stroke, or cardiovascular death in patients at high risk for cardiovascular events. Circulation 2002; 105: 1650–5.
9. Chen W.H., Lee P.Y., Ng W., et al. Aspirin resistance is associated with a high incidence of myonecrosis after non-urgent percutaneous coronary intervention despite clopidogrel pretreatment. J Am Coll Cardiol. 2004; 43: 1122–6.
10. Gurbel PA, Bliden KP, Hiatt BL, et al. Clopidogrel for coronary stenting: response variability, drug resistance, and the effect of pretreatment platelet reactivity. Circulation 2003; 107: 2908–13.
11. Hobikoglu GF, Norgaz T, Aksu H, et al. High frequency of aspirin resistance in patients with acute coronary syndrome. Tohoku J Exp Med. 2005; 207(1):59-64.
12. Matetzky S., Shenkman B., Guetta V., et al. Clopidogrel resistance is associated with increased risk of recurrent atherothrombotic events in patients with acute myocardial infarction. Circulation 2004; 109: 3171–5.
13. Rasmanis G, Vesterqvist O, Green K, et al. Effects of intermittent treatment with aspirin on thromboxane and prostacyclin formation in patients with acute myocardial infarction. Lancet 1988, 2(8605):245-7.
14. Angiolillo DJ, Fernandez-Ortiz A, Bernardo E, et al. Platelet Function Profiles in Patients With Type 2 Diabetes and Coronary Artery Disease on Combined Aspirin and Clopidogrel Treatment. Diabetes. 2005;54:2430-5.