

РИСК ПОВТОРНЫХ ТРОМБОТИЧЕСКИХ СОБЫТИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ЛАБОРАТОРНО ОПРЕДЕЛЯЕМОЙ РЕЗИСТЕНТНОСТЬЮ К АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВОЙ КИСЛОТЕ, ПЕРЕНЕСШИХ ОСТРЫЙ КОРОНАРНЫЙ СИНДРОМ

Н.Ф. Пучиньян*, Н.В. Фурман, А.Р. Киселев, Я.П. Довгалецкий

Саратовский научно-исследовательский институт кардиологии. 410028 Саратов, ул. Чернышевского, 141

Риск повторных тромботических событий у пациентов с лабораторно определяемой резистентностью к ацетилсалициловой кислоте, перенесших острый коронарный синдром

Н.Ф. Пучиньян*, Н.В. Фурман, А.Р. Киселев, Я.П. Довгалецкий

Саратовский научно-исследовательский институт кардиологии. 410028 Саратов, ул. Чернышевского, 141

Цель. Оценить риск повторных тромботических осложнений у больных острым коронарным синдромом (ОКС) с недостаточно сниженной (по данным оптической агрегометрии) агрегацией тромбоцитов на фоне приема ацетилсалициловой кислоты (АСК).

Материал и методы. В исследование было включено 200 пациентов с ОКС (возраст $56,6 \pm 9,2$ лет). С помощью лазерного агрегометра оценивали функциональную активность тромбоцитов на фоне антиагрегантной терапии. Резистентность к АСК констатировали в случае сохранения на фоне ее приема суммарного индекса агрегации тромбоцитов (при стимуляции 5 мкмоль/л АДП) на уровне 50% и более. Период наблюдения составил 18 ± 6 мес. Анализировали случаи атеротромботических осложнений (эпизоды нестабильной стенокардии, инфаркт миокарда, инсульт, сердечно-сосудистая смерть).

Результаты. Распространенность недостаточного ответа на антиагрегантную терапию среди всех пациентов с ОКС составила около 12%. Всего было зарегистрировано 22 эпизода повторных тромботических осложнений. Среди пациентов, чувствительных к терапии АСК, повторные тромботические события наблюдались у 5,6% пациентов, в группе с недостаточным ответом на терапию АСК (резистентных) тромботические осложнения наблюдались у 50% пациентов. Повторные тромботические события наблюдались у пациентов с резистентностью к АСК уже в первые 14 дней, тогда как у чувствительных к АСК пациентов первый случай повторных тромботических событий наблюдался лишь через несколько месяцев от момента развития ОКС. Относительный риск сердечно-сосудистого события у пациентов с резистентностью к АСК составил 8,92 (ДИ 95% 4,39; 17,84 $p=0,05$).

Заключение. Сохранение повышенного уровня индуцированной агрегации тромбоцитов (по данным лазерной агрегометрии) позволяет выявить среди больных ОКС лиц, имеющих повышенный риск повторных тромботических событий.

Ключевые слова: острый коронарный синдром, антиагреганты, эффективность терапии, сердечно-сосудистые осложнения.

РФК 2009;6:41-46

Risk of repeated thrombotic events in patients survived acute coronary syndrome and having laboratory proven resistance to acetylsalicylic acid

N.F. Puchinyan*, N.V. Furman, A.R. Kiselev, Ya.P. Dovgalevsky

Saratov Research Institute for Cardiology. Chernyshevskogo ul. 141, Saratov, 410028 Russia

Aim. To evaluate risk of repeated atherothrombotic events in patients survived acute coronary syndrome (ACS) and having poorly reduced platelet aggregation (proven by optical aggregometry) in response to acetylsalicylic acid (ASA) therapy.

Material and methods. 200 patients with ACS (aged $56,6 \pm 9,2$ y.o.) were included in the study. Platelet functional activity during ASA therapy was evaluated with laser aggregometer. ASA resistance was defined if the summarizing index of platelet aggregation (induced with ADP, 5 μmol/l) was 50% or higher during ASA therapy. Observation period was 18 ± 6 months. Atherothrombotic events (unstable angina, myocardial infarction, stroke, cardiovascular death) were considered.

Results. Lack ASA response rate was about 12%. Totally 22 repeated atherothrombotic events were registered: 5,6% among ASA sensitive patients and 50% - among ASA resistant patients. Repeated atherothrombotic events were registered in ASA resistance patients during first 14 days. ASA sensitive patients showed repeated atherothrombotic events in some months after ACS. The relative risk of cardiovascular event in ASA resistance patients was 8,92 (CI 95% 4,39; 17,84 $p=0,05$).

Conclusion. The high level of the induced platelet aggregation (proven by laser aggregometry) points to high risk of repeated atherothrombotic events in patients with ACS.

Key words: acute coronary syndrome, antiaggregants, therapy efficacy, cardiovascular complications.

Rational Pharmacother. Card. 2009;6:41-46

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): puchin@yandex.ru

Препараты, предотвращающие агрегацию тромбоцитов (антиагреганты), широко используются для профилактики и лечения тромбозов у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями. При остром коронарном синдроме (ОКС) применение антиагрегантов способно улучшить исход заболевания [1-3]. Наиболее исследованными и широко применяемыми антиагрегантами в настоящее время являются ацетилсалициловая кислота (АСК) и клопидогрел [4].

АСК, клопидогрел или их сочетание («двойная антитромбоцитарная терапия») широко используются для профилактики сердечно-сосудистых осложнений, для лечения ОКС, а также при проведении чрескожных коронарных вмешательств. Однако у некоторой части пациентов все же возникают тромбозы коронарных или других артерий, что получило название резистентности к АСК/ клопидогрелу [5-10].

Предлагается выделять два вида резистентности к АСК: 1) клиническую, характеризующуюся повторными тромботическими осложнениями, и 2) лабораторную, для которой характерно отсутствие адекватного ингибирования тромбоцитов, выявляемого с помощью различных лабораторных тестов. [5,6,10,11]

Для выявления резистентности к антиагрегантам используются различные методы, включающие определение их метаболитов в крови и моче; лабораторные методы, моделирующие развитие тромботических процессов *ex vivo*, и оптическая агрегометрия. Последнюю многие авторы считают «золотым стандартом» определения функциональной активности тромбоцитов [7,8,12-16].

Выявляемая на основании лабораторных методов резистентность к антиагрегантам, по данным разных исследований, ассоциируется с более высоким риском

тромботических осложнений; степень относительного риска повторных тромботических осложнений варьирует от 1,8 до 12 [13,17-23].

Высокие требования к подготовке врачей-лаборантов и особенности методических подходов затрудняют трактовку результатов, получаемых в разных учреждениях [24,25]. Поэтому исследование возможности лабораторного контроля ответа на антиагрегантную терапию [6,10,14] (в частности, с помощью оптической агрегометрии) и прогностического значения резистентности к АСК у больных ОКС [5,6,10] остается актуальным

До сих пор не существует клинических рекомендаций по выявлению пациентов с резистентностью к антитромбоцитарным препаратам и путям ее преодоления в «реальной клинической практике» [4-6]. Еще несколько лет назад считалось, что практикующие врачи не должны обращать внимания на результаты тестов функциональной активности тромбоцитов [4,6]. Теперь же высказывается мнение о необходимости разработки стандартной методики оценки эффективности и дальнейшей коррекции антиагрегантной терапии [26].

Цель исследования – оценить риск повторных тромботических осложнений у больных ОКС с резистентностью к АСК, определяемой с помощью оптической агрегометрии.

Материал и методы

В исследование включен 271 пациент (185 мужчин и 86 женщин) в возрасте от 32 до 80 лет (средний возраст $56,6 \pm 9,2$ лет), последовательно госпитализированный в отделение неотложной кардиологии с направительным диагнозом «Острый коронарный синдром».

Критерии включения:

- ОКС не позднее 48 часов от момента начала ангинозного приступа;
- возраст от 30 до 80 лет;
- антитромбоцитарная терапия.

Критерии исключения:

- прием нестероидных противовоспалительных средств в течение последних 30 дней;
- антикоагулянтная терапия нефракционированным или низкомолекулярными гепаринами в последние 24 часа, терапия блокаторами Ха фактора;
- большие и малые хирургические вмешательства в течение предшествовавшей недели;
- злокачественные парапротеинемии, миелопролиферативные нарушения;
- семейные или индивидуальные случаи нарушения свертываемости крови, содержание тромбоцитов $\leq 150 \times 10^9/\text{л}$ или $\geq 450 \times 10^9/\text{л}$, случаи гепарининдуцированной тромбоцитопении;
- концентрация гемоглобина менее 95 мг/л;

- сахарный диабет в стадии декомпенсации.

В исследование включались только те пациенты, которым проводилась антитромбоцитарная терапия исключительно АСК («монотерапия» АСК).

У 104 пациентов (38,4%), поступивших по поводу ОКС, в анамнезе отмечался инфаркт миокарда (ИМ). Кроме того, 130 (48%) пациентов ранее регулярно принимали антитромбоцитарные препараты.

У ряда пациентов выявлены факторы риска сердечно-сосудистых осложнений: курение – у 92 (34%), артериальная гипертензия (АГ) – у 216 (79%) и сахарный диабет – у 27 (9,9%).

При анализе электрокардиограмм, у 67 пациентов установлен диагноз ОКС с подъемом сегмента ST, у 204 – ОКС без подъема сегмента ST. После определения уровня маркеров некроза миокарда (креатинфосфокиназа MB, тропонин T), у 97 пациентов установлен диагноз нестабильная стенокардия (НС), 107 пациентов – не-Q-ИМ, 67 пациентов – Q-ИМ.

Всем пациентам проводилось стандартное клиническое обследование: электрокардиография, биохимическое исследование крови (включавшее анализ уровня тропонина T, креатинфосфокиназы MB, глюкозы, креатинина), общий анализ крови, доплерэхокардиография.

Индивидуально для каждого пациента рассчитывался прогностический индекс GRACE, учитывающий следующие показатели: возраст больных, тяжесть сердечной недостаточности при поступлении (класс Killip), частоту сердечных сокращений и систолическое артериальное давление при поступлении, уровень креатинина, повышение уровня биомаркеров некроза миокарда, смещение сегмента ST на электрокардиограмме, а также остановку кровообращения в момент поступления. Индекс оценивался в долях вероятности наступления неблагоприятного события (смерти) за время пребывания в стационаре или совокупности смертельного исхода и ИМ в течение 6 мес.

Всем пациентам назначалась АСК в нагрузочной дозе 375 мг с последующим назначением поддерживающей дозы 75-100 мг/сутки, антикоагулянтная терапия низкомолекулярными и нефракционированным гепаринами в дозировках, соответствующих международным рекомендациям. В случаях ОКС с подъемом сегмента ST проводилась тромболитическая терапия альтеплазой или рекомбинантной проурокиназой.

Пациенты принимали бета-адреноблокаторы (95%), ингибиторы АПФ (92%) и статины (65%). По показаниям назначались диуретики и нитраты.

У всех пациентов брали пробы крови из локтевой вены для изучения функциональной активности тромбоцитов. Последний прием АСК был в интервале 1-24 ч перед взятием крови. Кровь при комнатной температуре обрабатывали в течение 1 ч после забора.

Определение степени агрегационной активности тромбоцитов производили на лазерном агрегометре «Биола» (Россия), наиболее распространенном в нашей стране [26]. Агрегацию тромбоцитов определяли оптическим способом (по изменению пропускающей способности при добавлении агонистов агрегации). В качестве агониста использовали динатриевую соль АДФ (ММ= 471,2) в концентрации 5,0 мкмоль/л.

При использовании различных аппаратов и реактивов для изучения агрегации тромбоцитов необходимо стандартизировать условия методики и дозы агрегирующих агентов [27]. Британской рабочей группой по гемостазу и тромбозу предложены конечные концентрации разных агрегирующих агентов, в пределах которых целесообразно проводить исследование [28]. Подбор необходимых доз индукторов агрегации должен производиться с учетом задач исследования и препаратов, выпускаемых разными производителями. При исследовании образцов крови здоровых лиц, не получающих антитромбоцитарную терапию, уровень индуцированной АДФ агрегации составляет 50-70% [29].

Перед началом исследования нами была проведена калибровка лазерного агрегометра. На группе здоровых добровольцев (180 человек), не получавших антитромбоцитарную терапию, определяли интервалы нормальных показателей индуцированной агрегации при использовании конкретных концентраций агонистов. Для АДФ в концентрации 5 мкмоль/л интервал показателей индуцированной агрегации составил 50-65%.

При приеме антиагрегантов, в частности АСК, следует ожидать снижения показателей индуцированной агрегации в силу инактивации тромбоцитов. Для оценки эффекта антиагрегантов предлагается анализировать изменение уровня индуцированной агрегации по сравнению с исходным (до начала терапии) [30]. Однако у части пациентов из-за ранее принимаемой антиагрегантной терапии невозможно определять исходный уровень функциональной активности тромбоцитов. Мы предположили, что при положительном эффекте антиагрегантной терапии уровень индуцированной агрегации должен быть ниже нормальных показателей индуцированной агрегации (в группе здоровых добровольцев). В случаях же сохранения суммарного индекса агрегации тромбоцитов (при стимуляции 5 мкмоль/л АДФ) на уровне 50% и более констатировали резистентность к АСК.

Период наблюдения составил в среднем 18 ± 6 мес.

Через 1, 6, 12, 18 и 24 мес с момента заболевания устанавливались телефонные контакты с пациентами или их родственниками. При несоблюдении рекомендованной при выписке терапии или прерывания приема антиагрегантов более чем на 3 дня пациенты исключались из дальнейшего анализа. По этим причинам из окончательного анализа был исключен 71 пациент.

Таблица 1. Клинико-anamnestическая характеристика пациентов (n=200)

Параметр	n (%)
Мужчины	140 (70)
Женщины	60 (30)
ОКС с подъемом ST	60 (30)
ОКС без подъема ST	140 (70)
Нестабильная стенокардия	60 (30)
Инфаркт миокарда	140 (70)
Инфаркт миокарда в анамнезе	82 (41)
Постоянный прием антитромбоцитарных препаратов	104 (52)
Курение	78 (39)
Артериальная гипертония	160 (80)
Гиперлипидемия	154 (77)
Сахарный диабет	25 (12,5)

В табл. 1 представлена клинико-anamnestическая характеристика пациентов, включенных в окончательный анализ. Анализировались случаи возникновения атеротромботических осложнений: эпизоды ИС, ИМ, инсульт, сердечно-сосудистая смерть.

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием программы Statistica 6.0. Рассчитывали средние значения непрерывных величин и их стандартное отклонение ($M \pm SD$). Сравнение между двумя зависимыми выборками проводили с помощью теста Вилкоксона, для сравнения двух независимых выборок использовали тест Манна-Уитни. Сравнение дискретных величин осуществляли с использованием точного критерия Фишера. Для оценки степени взаимосвязи показателей использовали корреляционный анализ. Различия считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$. С целью нахождения возможных закономерностей использовали кластерный анализ.

Результаты

Нами не обнаружено статистически значимых различий между показателями функциональной активности тромбоцитов у пациентов с ИС, не-Q-ИМ и Q-ИМ (табл. 2). Примерно с одинаковой частотой (табл. 3) наблюдались и случаи высокой остаточной агрегации тромбоцитов на фоне приема АСК (резистентности к АСК), что послужило основанием для дальнейшего анализа вероятности развития тромботических событий в объединенной группе всех больных ОКС.

В среднем, распространенность резистентности к АСК среди всех пациентов с ОКС в нашей выборке составила около 12%. Средняя величина АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов составила среди условно чувствительных к АСК пациентов 32,4% ($SD=14,7\%$), тогда как среди резистентных 75,9% ($SD=6,5\%$). По клинической картине заболевания, наличию факторов риска, лабораторным показателям, проводимой те-

Таблица 2. Показатели функциональной активности тромбоцитов у пациентов с нестабильной стенокардией, не-Q-инфарктом миокарда, Q-инфарктом миокарда

Параметр	Нестабильная стенокардия	Не-Q-инфаркт миокарда	Q-инфаркт миокарда
Число пациентов, n	60	80	60
Индукцированная агрегация тромбоцитов, %	36,05±18,65	34,33±18,87	32,95±22,15
Спонтанная агрегация тромбоцитов, %	0,7±0,65	0,65±0,69	0,74±0,55

Таблица 3. Частота случаев недостаточного снижения функциональной активности тромбоцитов на фоне приема АСК (по результатам оптической агрегометрии с АДФ) у больных с различными клиническими вариантами ОКС

Параметр	Нестабильная стенокардия	Не-Q-инфаркт миокарда	Q-инфаркт миокарда
Число пациентов, n	60	80	60
Эффективная антиагрегантная терапия, n (%)	52 (87)	72 (90)	52 (87)
Резистентность к АСК, n (%)	8 (13)	8 (10)	8 (13)

Таблица 4. Клиническая характеристика обследуемых пациентов по группам

Параметр	АСК резистентность (n=24)	Чувствительные к АСК (n=174)	p
Мужчины/женщины	16/8	122/52	
Возраст, лет	54±8,9	56±7,2	0,305
Курение, n (%)	9 (37,5)	68 (39)	0,93
Сахарный диабет, n (%)	3 (12,5)	22 (12,6)	0,56
ИМ в анамнезе, n (%)	10 (41)	71 (40)	0,971
Гиперлипидемия, n (%)	18 (75)	134 (77)	0,464
Риск ИМ/смерти в ближайшие 6 мес по GRACE, %	34,87±11,48	34,70±10,78	0,48,
Лабораторные показатели			
Эритроциты, млн/мл	4,36±0,51	4,42±0,48	0,955
Лейкоциты, тыс/мл	8,5±2,36	7,9±2,16	0,889
Тромбоциты, тыс/мл	242±86,6	256±75,67	0,140
Глюкоза крови, ммоль/л	4,77±0,97	4,64±0,94	0,508
Общий холестерин, мг/дл	181,59±35,18	184,38±36,38	0,696
Триглицериды, мг/дл	94,78±32,77	96,79±31,13	0,505
Креатинин, мг/дл	0,84±0,1	0,87±0,19	0,998
ПТИ, %	106,6±8,54	97,64±9,52	0,562
АЧТВ, %	28,12±3,76	28,86±8,27	0,790
Фибриноген, г/л	3,72±0,76	3,82±0,69	0,094
Антитромбин III, %	106±8,03	101,5±5,5	0,149
Проводимая терапия			
Статины, n (%)	16 (66)	104 (60)	0,81
β-блокаторы, n (%)	23 (95)	165 (94)	0,94
Ингибиторы АПФ, n (%)	22 (91)	160 (92)	0,62

рапии (бета-блокаторы, иАПФ, статины) группы чувствительных и резистентных к АСК пациентов были сопоставимы (табл. 4).

Среди 200 пациентов, принявших участие в исследовании, было зарегистрировано 22 эпизода повторных тромботических осложнений, включая 8 случаев ИМ (летальных исходов – 2) и 14 эпизодов НС.

В ходе кластерного анализа было выявлено, что наступление повторного тромботического события тесно связано с выявленной резистентностью к АСК. Так, в

группе пациентов, чувствительных к терапии АСК, повторные тромботические события наблюдались у 10 (5,6%) пациентов, из них ИМ – у 4 и НС – у 6 человек. Среди АСК-резистентных пациентов 12 (50%) имели повторные тромботические события (ИМ – у 4 пациентов, НС – у 8) (рис. 1,2). Следует отметить, что повторные тромботические события наблюдались среди пациентов с резистентностью к АСК уже в первые 14 дней наблюдения, тогда как у чувствительных к АСК пациентов такой случай наблюдался лишь через не-

сколько месяцев от момента развития ОКС.

Относительный риск сердечно-сосудистого события у пациентов с повышенной функциональной активностью тромбоцитов (недостаточным ответом на терапию АСК, резистентных к терапии АСК) составил 8,92 (ДИ 95% 4,39; 17,84 $p=0,05$).

Обсуждение

Мониторирование ответа на антиагрегантную терапию остается до настоящего времени неразрешенной проблемой [5,6,8,10,14], несмотря на значительное (около 100 ежегодно) количество публикаций, посвященных данной проблеме [31-33]. Количество отечественных исследований в этой области относительно невелико; при этом они охватывают сравнительно небольшое число пациентов при довольно коротком периоде наблюдения [30,34-36]

Среди возможных причин резистентности к АСК называются недостаточная приверженность лечению, индивидуально недостаточная доза препарата, нарушение всасывания аспирина, прием НПВП, гипергликемия, недостаточное подавление ЦОГ-1 и преобладание ЦОГ-2, межклеточные взаимодействия, приводящие к активации тромбоцитов, полиморфизм тромбоцитарных рецепторов [7,8,16].

По мнению Рабочей группы по резистентности к антитромбоцитарным препаратам, сформированной секцией по Сердечно-сосудистым вмешательствам Польского кардиологического общества, использование термина «клиническая резистентность» в отношении клинических событий следует прекратить ввиду неопределенности связей между атеротромботическими осложнениями и возможным недостаточным ответом на антитромбоцитарные препараты [10]. Однако наличие «лабораторной» резистентности авторы не отвергают и соглашаются с необходимостью дальнейших исследований в данной области, что согласуется с позицией Международного общества по тромбозам и гемостазу [5,6].

Распространенность резистентности к АСК в популяции неизвестна; по данным разных исследователей, она колеблется в пределах 5-60% больных, что связывают с особенностями организации исследований [13,17-20].

По нашим данным, распространенность резистентности к АСК, определяемой по недостаточному ответу на терапию АСК с помощью лазерной агрегометрии, среди пациентов с ОКС сопоставима с ее частотой среди больных стабильной стенокардией [37]. Кроме того, резистентность к АСК ассоциируется с повышенным риском повторных тромботических событий, таких как ИМ и НС, а также смертностью от сердечно-сосудистых причин. Эти данные совпадают с результатами продолжительных наблюдений (более 12 мес) за па-

циентами, перенесшими ОКС [7,17,38] или чрескожные коронарные вмешательства [39].

Считается, что причиной резистентности к АСК является низкая приверженность к терапии, и об этом явлении можно говорить, только после подтверждения приверженности пациента к лечению стандартными дозировками препаратов [5,7,10]. Поэтому нами в окончательный анализ были включены только пациенты, строго соблюдавшие режим приема рекомендованных препаратов.

В ранее проведенных исследованиях использовались различные индукторы агрегации (АДФ, адреналин, коллаген, арахидоновая кислота и т.д.) в различных концентрациях [9]. Аргументированно указывается [40], что показатели АДФ-индуцированной агрегации могут быть более специфичными для контроля антиагрегантного эффекта препаратов группы тиенопиридинов (клопидогрел), которые проявляют антиагрегантный эффект за счет блокады тромбоцитарных рецепторов к АДФ. Однако эти указания [40] основываются на применении высоких доз агрегирующих агентов (порядка 10 μ моль). При использовании таких доз агонистов индуцированная агрегация достигает максимальных показателей, что, к сожалению, не позволяет судить о чувствительности тромбоцитов к индукторам агрегации *in vivo*.

При использовании низких концентраций агонистов определяется то их минимальное пороговое значение, на которое реагируют исследуемые тромбоциты. Чем этот порог ниже, тем меньше антиагрегационный потенциал системы гемостаза [27]. В то же время, использование низких концентраций предъявляет достаточно высокие требования к чувствительности используемых анализаторов агрегации и квалификации их операторов.

Использование нами в качестве агониста динатриевой соли АДФ в конечной концентрации 5,0 μ моль/л было основано на рекомендациях Британской рабочей групп по гемостазу и тромбозам [28].

Проведенный кластерный анализ продемонстрировал закономерность между отсутствием эффекта на антиагрегантную терапию и развитием объединенной конечной точки.

Как отмечалось выше, до настоящего времени не существует клинических рекомендаций по выявлению пациентов с резистентностью к антитромбоцитарным препаратам и путям ее преодоления в «реальной клинической практике» [4-6]. Признается, что в центрах, имеющих опыт оценки реактивности тромбоцитов, индивидуальное дозирование антитромбоцитарных средств может быть применено в отдельных случаях. Примером этого могут быть пациенты с множественными сердечно-сосудистыми факторами риска и повторными тромботическими событиями (тромбоз

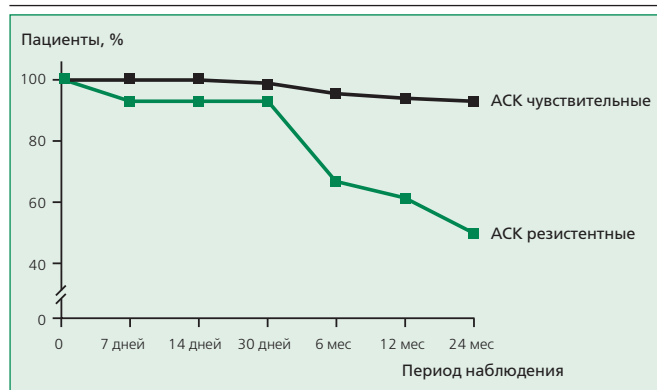


Рисунок 1. Частота сердечно-сосудистых осложнений у пациентов в исследуемых группах

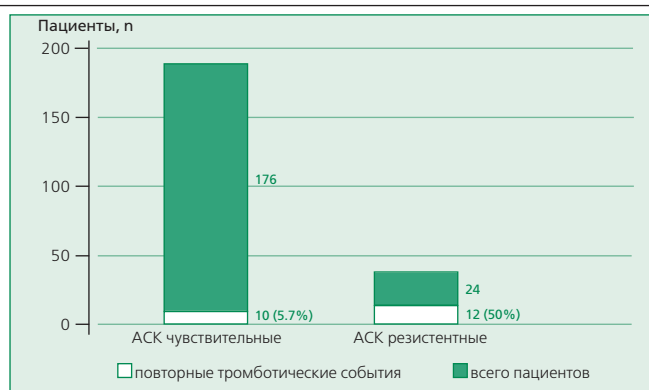


Рисунок 2. Случаи повторных тромботических событий в группах пациентов, чувствительных и резистентных к АСК

стентов), несмотря на доказанную приверженность к стандартным дозам антитромбоцитарных лекарств. Эти действия должны осуществляться как исследовательская активность. В настоящее время они не основаны на доказательствах их эффективности [10]. Отечественными авторами также делаются попытки разработки схемы по контролю эффективности действия антиагрегантов и индивидуальной коррекции антитромбоцитарной терапии [26].

Предполагается, что у части пациентов, резистентных к АСК, можно снизить риск тромботических ослож-

нений за счет двойной антиагрегантной терапии [10,26], что требует дальнейшего изучения.

Заключение

У больных ОКС, получающих терапию АСК, сохранение уровня индуцированной агрегации тромбоцитов на уровне $\geq 50\%$ по данным лазерной агрегометрии при использовании в качестве агониста АДФ в концентрации 5мкмоль/л ассоциируется с высоким относительным риском тромботических осложнений.

Литература

- Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy--I: Prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. Antiplatelet Trialists' Collaboration. *BMJ* 1994;308(6921):81-106.
- 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(7329):71-86.
- Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. *Lancet* 1988;2(8607):349-60.
- Patrono C., Bachmann F., Baigent C. et al. 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;25(2):166-81.
- Michelson A.D., Cattaneo M., Eikelboom J.W. et al. Aspirin resistance: position paper of the Working Group on Aspirin Resistance. *J Thromb Haemost* 2005;3(6):1309-11.
- Kumar A., Kao J. Platelet resistance to antiplatelet drugs. *Recent Pat Cardiovasc Drug Discov* 2009;4(2):98-108.
- Mason P.J., Jacobs A.K., Freedman J.E. Aspirin Resistance and Atherothrombotic Disease. *J Am Coll Cardiol* 2005;46(6):986-93.
- Wang T.H., Bhatt D.L., Topol E.J. Aspirin and clopidogrel resistance: an emerging clinical entity. *Eur Heart J* 2006;27(6):647-54.
- Serebruany V.L., Steinhilber S.R., Berger P.B. et al. Variability in platelet responsiveness to clopidogrel among 544 individuals. *J Am Coll Cardiol* 2005;45(2):246-51.
- Kuliczowski 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;30(4):426-35.
- Bhatt D.L., Topol E.J. Scientific and therapeutic advances in antiplatelet therapy. *Nat Rev Drug Discov* 2003;2(1):15-28.
- Lordkipanidzé M., Pharamand C., Nguyen T.A. et al. Comparison of four tests to assess inhibition of platelet function by clopidogrel in stable coronary artery disease patients. *Eur Heart J* 2008;29(23):2877-85.
- 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(14):1650-5.
- Ang L., Mahmud E. Monitoring oral antiplatelet therapy: is it justified? *Ther Adv Cardiovasc Dis* 2008;2(6):485-96.
- Michelson A.D. Platelet function testing in cardiovascular diseases. *Circulation* 2004;110(19):e489-93.
- Ушколова Е.А. Аспиринорезистентность: механизмы развития, методы определения и клиническое значение. *Фарматека* 2006;(13):35-41.
- Gum P.A., Kottke-Marchant K., Poggio E.D. et al. Profile and prevalence of aspirin resistance in patients with cardiovascular disease. *Am J Cardiol* 2001;88(3):230-5.
- 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(6):961-5.
- Grundmann K., Jaschonek K., Kleine B. et al. Aspirin non-responder status in patients with recurrent cerebral ischemic attacks. *J Neurol* 2003;250(1):63-6.

- 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(6):1122-6.
- Nguyen T.A., Diodati J.G., Pharamand C. Resistance to clopidogrel: a review of the evidence. *J Am Coll Cardiol* 2005;45(8):1157-64.
- Wiviott S.D., Antman E.M. Clopidogrel resistance: a new chapter in a fast-moving story. *Circulation* 2004;109(25):3064-7.
- Barsky A.A., Arora R.R. Clopidogrel resistance: myth or reality? *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2006;11(1):47-53.
- Michelson A.D., Frelinger A.L. 3rd, Furman M.I. Current options in platelet function testing. *Am J Cardiol* 2006;98(10A):4N-10N.
- Gurbel P.A., Becker R.C., Mann K.G. et al. Platelet function monitoring in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2007;50(19):1822-34.
- Бурячковская Л.И., Учитель И.А., Сумароков А.В. и др. Проблемы оценки эффективности дезагрегантной терапии в клинической практике. *Тер арх.* 2009;81(5):41-7.
- Баржаган З.С., Момот А.П. Основы диагностики нарушений гемостаза. М.: Ньюдиамед-АО; 1999.
- Guidelines on platelet function testing. The British Society for Haematology BCSH Haemostasis and Thrombosis Task Force. *J Clin Pathol* 1988;41(12):1322-30.
- Берковский А.Л., Васильев С.А., Жердеева Л.В. и др. Пособие по изучению адгезивно-агрегационной активности тромбоцитов. М.: НПО РЕНАМ; 2002.
- Айнетдинова Д.Х., Удовиченко А.Е., Сулимов В.А. Резистентность к антиромбоцитарным препаратам у больных с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST. *Кардиология* 2008;48(6):35-9.
- Berger P.B. Resistance to antiplatelet drugs: is it real or relevant? *Catheter Cardiovasc Interv* 2004;62(1):43-5.
- Bhatt D.L. Resisting the temptation to oversimplify antiplatelet resistance. *JACC Cardiovasc Interv* 2008;1(6):660-2.
- Patrono C., Rocca B. Aspirin: promise and resistance in the new millennium. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008;28(3):s25-32.
- Гринштейн Ю.И., Савченко А.А., Гринштейн И.Ю. и др. Особенности гемостаза, метаболической активности тромбоцитов и частота резистентности к аспирину у больных с хронической сердечной недостаточностью после аортокоронарного шунтирования. *Кардиология* 2008;48(6):51-6.
- Сироткина О.В., Богданова Е.В., Боганькова Н.А. и др. Эффективность антиагрегантной терапии клопидогрелем у пациентов, перенесших инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2009;8(1):51-5.
- Рахимова Р.А., Аляви Б.А., Кенжаев М.Л., Давлатова Л.Ш. Влияние терапии клопидогрелем на показатели клеточного звена системы гемостаза при остром коронарном синдроме. *Российский кардиологический журнал* 2008;(6):33-7.
- Пучиньян Н.Ф., Довгалецкий П.Я., Фурман Н.В. Резистентность к ацетилсалициловой кислоте и частота развития тромботических событий у больных стабильной стенокардией. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2007;3(4):11-4.
- Risk of myocardial infarction and death during treatment with low dose aspirin and intravenous heparin in men with unstable coronary artery disease. The RISC Group. *Lancet* 1990;336(8719):827-30.
- Marcucci R., Gori A.M., Panizza R. et al. Cardiovascular death and nonfatal myocardial infarction in acute coronary syndrome patients receiving coronary stenting are predicted by residual platelet reactivity to ADP detected by a point-of-care assay: a 12-month follow-up. *Circulation* 2009;119(2):237-42.
- Волков В.И., Рябуха В.В., Запрудная О.Е. Диагностика резистентности к аспирину у больных с ишемической болезнью сердца. *Украинский кардиологический журнал* 2006;(3):36-40.