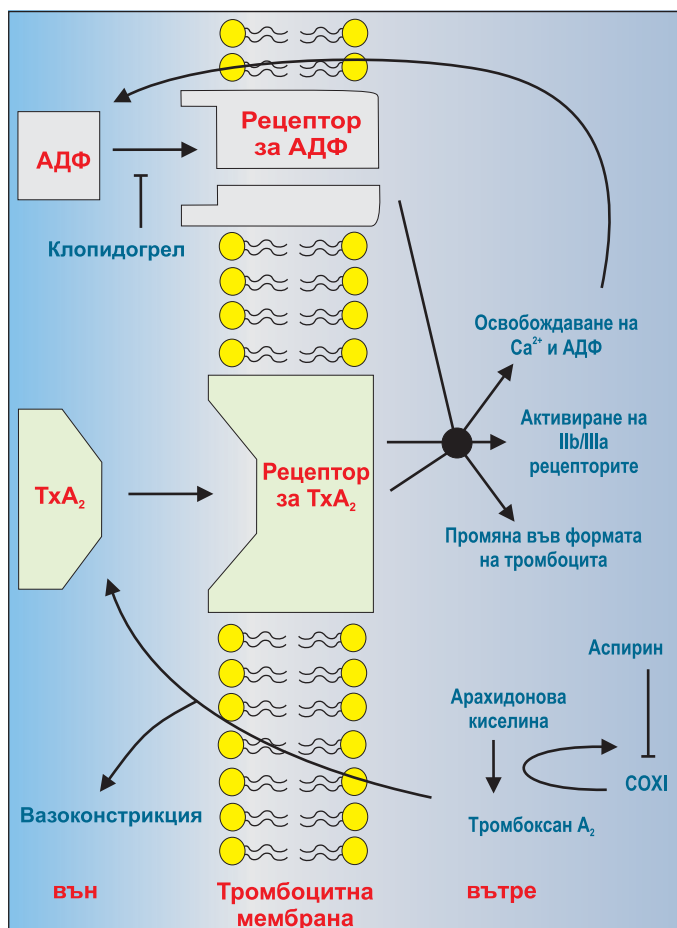


Резистентност към лечението с аспирин и клопидогрел

Доц. Нина Гочева, г-р Даниел Аврамов
Национална кардиологична болница

Антитромбоцитната терапия е един от главните стълбове в лечението на исхемичната болест на сърцето. Медикаментите, които са в основата на тази терапия, са аспиринът и тиенопиридините (II и III генерация). Приложението на аспирин при пациенти със стабилна стенокардия, например, намалява честотата на сърдечно-съдовите усложнения с около 30%. Другият основен медикамент – клопидогрел, е с доказана ефективност, освен като алтернатива на аспирин, и като допълнителен антиагрегант при остри коронарни синдроми, както и при коронарни интервенции.

Въпреки доказаната полза от тези лекарства, приложението им не свежда до нула сърдечно-съдовите инциденти. В част от тези случаи е налице



Фиг. 1.

пълна или частична резистентност към действието на клопидогрел и аспирин. Следващото изложение ще се опита да обясни същността на тази резистентност, факторите, които участват в нейното формиране, начините за нейната диагностика и оценка, евентуалните механизми за преоляването ѝ.

За да се разбере същността на проблема, е необходимо да се споменат най-често употребяваните методи за изследване на резистентността към аспирин и клопидогрел. Те включват време на кървене; оптична агрегометрия (измерва тромбоцитната агрегация в плазма след добавяне на арахидонова киселина, адреналин, колаген или АДФ); анализатор на тромбоцитната функция (PFA 100), измерващ зависимата от напречния стрес агрегация в цяла кръв; бърз анализатор на тромбоцитната функция, който определя агрегацията в цяла кръв на базата на взаимодействието фибриноген – IIb/IIIa-рецептор. Липсва общоприет стандарт за измерване на тромбоцитната активност за дефиниране на резистентността към аспирин и клопидогрел. Нивата на лабораторните стойности, които се приемат за прагови в различните изследвания, често са произволно избрани. По този начин, според един метод някои пациенти могат да са резистентни към антиагрегантна терапия, а според друг да се окажат чувствителни. Влияние върху резултатите оказва дори видът на консерванта, с който е взета кръвта. Затова и данните в цитираните по-году проучвания често се различават значително.

Ацетилсалициловата киселина, добила известност в цял свят под името аспирин, е на пазара вече 110 години. Препаратът, създаден като анагетик и антипиретик, добива най-голяма популярност след установяването на антиагрегантния му ефект през 1971 г. Той е резултат от необратимо блокиране на циклооксигеназа-1 в тромбоцитите, което води до намалена продукция на тромбоксан A₂ и оттам до потискане на вазоконстрикцията и тромбоцитната агрегация.

Въпреки значителния ефект на аспирин в първичната и вторичната профилактика на остри коронарни синдроми, инсултите и периферната

артериална болест, от 10 до 20% от лекуваните с аспирин пациенти получават в рамките на 5 години рекурентни съдови инциденти. Натрупват се все повече данни за наличието на пълна или частична резистентност към антиагрегантното лечение. Тази резистентност варира в голям обхват при различните пациенти.

Резистентността към аспирин има лабораторна и клинична страна. От една страна с този термин се описва неспособността на аспирина да инхибира тромбоцитната агрегация при тестовете за тромбоцитна функция, а от друга той може да се използва и за означаване на наличието на повторни сърдечно-съдови събития въпреки лечението с ас-

пирин. Честотата на аспиринова резистентност не е точно определена и в различните проучвания варира между 5 и 60%. Тези стойности зависят от включените в проучванията пациенти, дозировката, продължителността на лечебния курс и придружаващата патология. От значение са и методите за определяне на резистентността и самата ѝ дефиниция – предимно лабораторен феномен, предимно клиничен или комбинация от двете. Приложената табл. 1 показва многообразието от проучените контингенти (вид на подлежащото съдово заболяване), дизайна на проучванията, дозировката, методите и прицелните нива за определяне на аспириновата резистентност.

Автор	Тип проучване	Контингент	Метод	Дозирание на аспирина	Главни събития
Alberty et al. 2004	проспективно, обсервационно	129 пациенти с мозъчно-съдова болест	анализатор на тромбоцитната функция (PFA 100), аспиринова резистентност, дефинирана като време на затваряне (ВЗ) <171 с	сравняване на дозировка 81 мг с 325 мг и на таблетки с покритие с такива без	37% обща резистентност към аспирин – 56% при 81 мг и 28% при 325 мг; 65% при покритите и 25% при непокритите таблетки
Chakroun et al. 2004	проспективно	55 пациенти, проследени за вторична профилактика на КБ	PFA 100, "лош отговор към аспирин" = колаген-адреналиново ВЗ <200 с	75-250 мг	49% с „добър отговор“ и 51% с „лош отговор“
Chen et al. 2004	проспективно	24-часово проследяване на 151 пациенти, подложени на PCI	бърз PFA, резистентност към аспирин = аспирин-реагиращи единици (APE) >550	80-325 мг	19% обща аспиринова резистентност; пациентите с резистентност имат следпроцедурно покачване на СК-МВ (52% срещу 25% контрола) и на тропонина (65% срещу 38% контрола)
Gum et al. 2001	проспективно	325 пациенти със стабилна КБ	PFA 100, аспиринова резистентност = ВЗ <193 с или с тромбоцитен агрегометър, аспиринова резистентност = агрегация >70% с 10 мкМ АДФ и >20% с 0,5 мг/мл арахидонова киселина	325 мг	9,5% и 5,5% аспиринова резистентност съответно; чувствителността към аспирин не се влияе от раса, диабет, брой тромбоцити, бъбречни и чернодробни заболявания
Gum et al. 2003	проспективно	горната популация, проследена за средно 679 дни	оптичен тромбоцитен агрегометър, аспиринова резистентност = агрегация >70% с 10 мкМ АДФ и >20% с 0,5 мг/мл арахидонова киселина	325 мг	5,2% обща аспиринова резистентност; рискът от смърт, МИ или мозъчно-съдов инцидент е 24% при резистентните и 10% при чувствителните пациенти
Celetti et al. 2003	рандомизирано, кръстосано	16 здрави доброволци	радиоимунен анализ на серумните нива на ТхВ2 и на уринарната екскреция на 11-d-ТхВ2	80 мг срещу 160 мг	77% резистентност при 80 мг и 61% при 160 мг
Hart et al. 2003	рандомизирано, кръстосано	48 пациенти със съдови заболявания	серумни нива на ТхВ2 и уринарна екскреция на 11-d-ТхВ2	325 мг, последвани от 81 мг или 325 мг или 1300 мг	обратна връзка между дозата на аспирин и нивата на серумния ТхВ2 и уринния 11-d-ТхВ2

Табл. 1. Съвременни проучвания на аспириновата резистентност

Автор	Тип проучване	Контингент	Метод	Дозирание на аспирин	Главни събития
Wang et al. 2003	проспективно	422 пациенти	бърз PFA, липса на отговор към аспирин = аспирино-реагиращи единици (APE) >550	81-325 мг	23% обща липса на отговор към аспирин; историята на КБ – силен предиктор на липсата на отговор към аспирин
Zimmermann et al. 2003	проспективно	93 пациенти, положени на АСВ	ин витро образуване на тромбоксан при добавяне на аспирин в кръвни проби след АСВ	30 и 100 ммол	намалено образуване на тромбоксан само до 75% и 45% с добавянето на 30 и 100 мкмол/л аспирин съответно, в сравнение с контролата
Anderson et al. 2002	рандомизирано, контролирано, 4-годишно проследяване	202 пациенти след МИ	PFA 100, аспиринова резистентност = адrenalиново ВЗ <196 с	160 мг аспирин срещу 160 мг аспирин + Варфарин с INR 2,8-4,2	35% резистентност при 160 мг и 40% при комбинирана терапия; първичните събития, дефинирани като инфаркт или инсулт, са 12% при резистентните и 8,7% при чувствителните
Eikelboom et al. 2002	nested case-control design	5-годишно проследяване на 488 пациенти със съдова болест	концентрация на 1-d-TxB2 в урината	75-325 мг	пациентите с уринарни нива на 11-d-TxB2 в най-горната четвърт имат 2 пъти по-голям риск за МИ и 3,5 пъти по-голям риск за СС смърт в сравнение с тези от най-долната четвърт
Macchi et al., 2002	проспективно	72 пациенти с документирана със СКАГ КБ и стабилна ангина	PFA 100, аспиринова резистентност = колаген-адrenalиново ВЗ <186 с	160 мг	29,2% обща аспиринова резистентност; по-възрастните пушачки имат по-често аспиринова резистентност
Zimmermann et al. 2001	проспективно	24 пациенти със стабилна КБ, положени на АСВ	индуцирана от колаген тромбоцитна агрегация, измерена с оптичен агрегометър и образуване на тромбоксан с радиоимунен анализ	100 мг	непълна тромбоцитна агрегация на ден 5 (103%) и 10 (91%) след АСВ в сравнение с контролата; повишено образуване на тромбоксан на ден 5 (70%) и 10 (54%) след АСВ в сравнение с контролата
Mueller et al. 1997	проспективно	18-месечно проследяване на 100 пациенти с периферна съдова болест и ангиопластика	агрегометрия на цяла коригирана кръв	100 мг	35% показват недоловим ефект от лечението с аспирин; рискът от усложнения като реоклузия е с 87% по-висок при тези, които не отговарят адекватно на аспирин
Buchanan et Brister, 1995	проспективно	40 пациенти, положени на АСВ	време на кръвене	325 мг	42% не отговарящи на аспирин след АСВ
Helgason et al. 1994	проспективно	33-месечно проследяване на 306 пациенти с документиран предшестваш инсулт	оптична агрегометрия с използване на АДФ, арахидонова киселина, адrenalин или колаген	325-1300 мг	25% показват само частично потискане на тромбоцитната агрегация; чувствителността към аспирин се променя с времето, 33% от чувствителните в началото не потискат напълно агрегацията в края
Grottemeyer et al. 1993	проспективно	2-годишно проследяване на 180 пациенти с документиран предшестваш инсулт	тромбоцитна реактивност	500 мг 3X дневно	в началото 30% са неотговарящи; 40% от неотговарящите са имали мозъчно-съдов инцидент, МИ или СС смърт в сравнение с 4,4% при респондерите

Както се вижда, няколко проспективни проучвания сочат връзката между лабораторната аспиринова резистентност и клиничните събития. При пациентите с недостатъчен отговор към аспирин е установена по-висока вероятност за мозъчен инсулт, инфаркт или сърдечно-съдова смърт като и по-висок риск от периферна съдова реоклузия след интервенция. При 5529 пациенти, включени в проучването HOPE, аспириновата чувствителност е измервана чрез определяне на нивата на метаболитите на тромбоексана в урината. Наличието на тромбоцитна активация, определено по този начин, е свързано с 1,8 пъти повишен общ риск от миокарден инфаркт, инсулт или сърдечно-съдова смърт. Има съобщения, че изследване с анализатор на тромбоцитната функция (PFA 100), което обхваща едновременно тромбоцитната агрегация и адхезия, е по-чувствителен тест за тромбоцитно потискане в сравнение с оптичната агрегометрия.

Големите вариации на данните за аспиринова резистентност, получени в сравнителните изследвания, могат, освен с различията в дизайна на проучванията, да се обяснят и с многофакторната генеза на тази резистентност.

Нискодозовата аспиринова терапия (75 мг/дн) е по-малко ефективна в сравнение със среднодозовата (325 мг/дн) за превенция на оклузията на графтовете при пациенти след АСВ. Има данни, че ниската аспиринова дозировка (под 100 мг/дн), освен с по-нисък риск от кървене, е свързана и с по-голяма честота на аспиринова резистентност. Това може да се обясни с наличието на изоформи на циклооксигеназата. Младите тромбоцити, които обичайно са 10% от циркулиращите в кръвта, съдържат и двете форми COX1 и COX2, докато в зрелите е налице само COX1. При състояния, свързани с повишен оборот на тромбоцитите (например при АСВ), броят на младите тромбоцити се повишава и нивото на тромбоексана, свързан с дейността на COX2, става значимо, тъй като потискането на COX2 от аспирин е 150 пъти по-слабо в сравнение с ефекта върху COX1. От друга страна, мета-анализ на 287 проучвания сочи, че по-високите дози (над 325 мг/дн)

не показват по-добра ефективност за превенция на съдовите събития.

Данните от проведените проучвания за ролята на COX2 в предизвикването или превенцията на сърдечно-съдови събития обаче са противоречиви.

Следва да се отбележи, че аспириновата чувствителност се намалява от тютюнопушенето и съпътстващото приложение на НСПВС. Тя е различна в различните часове от денонощието, зависи от положението на тялото, физическите усилия и серумните нива на холестерола.

Индивидуалните вариации в чувствителността към аспирин могат да бъдат свързани и с генетични фактори. Наблюдава се генетичен полиморфизъм, обуславящ различия в афинитета към аспирин на свързващите места на циклооксигеназата, полиморфизъм в гените, кодиращи гликопротеин IIIa (PLA1/A2) и в колаген-рецептора на гликопротеин Ia/IIa. Пациенти с полиморфизъм на един или повече от посочените гени могат да са резистентни към антитромботичния ефект на аспирин.

Не бива да се забравя, че тромбоцитите могат да бъдат активирани и по други пътища, освен посредством тромбоксан. Тези допълнителни агенти включват АДФ, колаген, тромбин, серотонин, фибрин. Те не се повлияват от лечението с аспирин. В тази връзка като вероятни механизми за съществуването на аспиринова резистентност могат да се посочат неадекватно блокиране на индуцираната от еритроцитите тромбоцитна активация; синтез на субстанции, подобни на простагландин F2 от арахидонова киселина без участието на циклооксигеназата; повишена тромбоцитна агрегация поради високи катехоламинови нива и повишена тромбоцитна чувствителност към колаген.

Следователно за постигането на достатъчно ниво на тромбоцитно инхибиране е необходимо да се повлияят алтернативните пътища на активация.

Механизмът на действие на тиенопиридините е различен от този на аспирин. Клопидогрел и тиклопидин свързват необратимо разположения на тромбоцитната повърхност рецептор за АДФ - P2Y12, и потискат АДФ-индуцираната тромбоцитна активация. Поради сериозните странични ефекти на тиклопидин, по-широка употреба има

Аспиринова резистентност	Клопидогрелова резистентност
<ol style="list-style-type: none"> 1. Намалена бионаличност (нередовен прием, неадекватно дозиране, засилен метаболизъм, едновременно приложение с НСПВС, взаимодействия с други лекарства). 2. Алтернативни пътища на тромбоцитно активиране (цитокин-индуцирана активация на COX2, директно тромбоцитно активиране от повишени нива на катехоламините, оксидативен стрес, водещ до продукция на TxA₂ по алтернативни пътища, образуване на COX1 в ядрените клетки, подпомагащо продукцията на TxA₂). 3. Повишен тромбоцитен оборот (повишено производство на нови тромбоцити при стрес). 4. Генетични вариации (полиморфизъм на гените на COX1, на тромбоцитните гликопротеинови рецептори, свърхекспресия на COX2 в тромбоцитите и ендотела) 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Намалена бионаличност (нередовен прием, неадекватно дозиране, засилен метаболизъм, взаимодействие с медикаменти, повлияващи системата на цитохром P450 CYP3A4). 2. Исходни индивидуални вариации (повишена начална активност на тромбоцитите, повишен индекс на телесна маса, инсулинова резистентност/диабет, стимулация на други тромбоцит-активирани пътища при стрес, вариации в активността на цитохром P450 CYP3A4). 3. Повишен тромбоцитен оборот (повишено производство на нови тромбоцити при стрес). 4. Генетични вариации (полиморфизъм на гените на P2Y12 и P450 CYP3A4).

препаратът клопидогрел. Доказано е, че при остър коронарен синдром и при коронарна ангиопластика едновременно лечение с аспирин и клопидогрел намалява риска от последващи сърдечно-съдови инциденти, в сравнение с изолираното приложение на аспирин. Тази полза е налице при ОКС със и без ST-елевация.

Проучването CURE (превенция на рекурентните събития при нестабилна ангина) показва 20% намаляване на честотата на нефаталния МИ, инсултите и на сърдечно-съдовата смърт при пациентите, получили в първите 24 часа комбинация от аспирин и клопидогрел в сравнение с тези, лекувани само с аспирин. Добавката на 75 мг клопидогрел към терапията с аспирин в проучването COMMIT, обхващащо 45 852 пациенти в първите 24 часа на ОМИ с ST-елевация, показва 7% намаляване на относителния риск от вътреболнична смърт и 9% намаляване на общия риск от вътреболнична смърт, повторен МИ и инсулт. При около половината от пациентите в това проучване е осъществена фибринолиза преди рангомизацията. Други проучвания (CLARITY) при пациенти с ОМИ с ST-елевация и венозна фибринолиза показват, че добавката на клопидогрел към аспириновата терапия подобрява кръвотока в инфарктната артерия. Изследването на ползата от комбинираната терапия с аспирин и клопидогрел при пациенти с висок риск и стабилна сърдечно-съдова болест (проучването CHARISMA) показва липса на разлика в първичната крайна точка (сърдечно-съдова смърт, МИ, инсулт) между комбинираната група и групата на терапия само с аспирин. Разлика в полза на клопидогрел има при отчитане на вторичната точка, която включва и рехоспитализациите във връзка с исхемични събития. Пациентите с установена при включването сърдечно-съдова болест също имат полза за намаляване на сърдечно-съдовите събития.

Подобно на аспирин, и при клопидогрел има данни за недостатъчна ефективност за блокиране на тромбоцитната активация, агрегация и адхезия. Стандартните изследвания на тромбоцитната функция показват в 5-10% пълна резистентност и в около 25% наличие само на частичен отговор към клопидогрел. Възможни причини за резистентност са полиморфизъм на рецептора P2Y₁₂ за АДФ, дефекти в сигналните пътища на следрецепторно ниво, повишена тромбоцитна реактивност преди назначаване на лекарството, неадекватно дозиране при пациенти с по-висок индекс на телесната маса, придружаващи заболявания (напр. инсулинова резистентност).

Цитохром Р 450 е отговорен за метаболизирането на клопидогрел в черния дроб. Възможно е неговата трансформация да варира на базата на индивидуални различия в цитохрома. Логично е лекарствата, повлияващи функцията на ензима, да променят и метаболизма на клопидогрела. Подобно взаимодействие беше докладвано между клопидогрел и статини, въпреки, че последващите проучвания (PRONTO, INTERACTION) не го потвърждават. Има данни за засилване на антитромбоцитния ефект при добавянето на ензимния индуктор рифампицин.

Има връзка между големината на натоварващата доза и резистентността към клопидогрел. По-високото дозиране (600 мг натоварваща доза срещу обичайната 300 мг) осигурява по-ефективно потискане на тромбоцитите в първите 24 часа от лечението.

Различията в отговора към клопидогрел обуславят и различни клинични събития. Недостатъчното потискане на тромбоцитната функция е свързано с подостра „ин“-стенит тромбоза след ангиопластика. До 25% от пациентите с ОМИ с ST-елевация, подложени на първична коронарна интервенция, са резистентни на клопидогрел. При тях рискът от рекурентни събития в следващите 6 месеца е отчетливо повишен.

Какви са възможните алтернативи за изход от ситуацията? Потенциално подходящите лекарства биха могли да бъдат инхибитори на тромбоксан-синтезата, тромбоксан-рецепторни антагонисти или съчетание от двете. Разработват се и нови тиенопиридини (трета генерация както и P2Y₁₂-блокери). Препаратът prasugrel има бързо начало на действието, 10 пъти по-силен ефект от клопидогрел и се проучва приложението му при ОКС и коронарни интервенции. Като алтернатива при резистентност към клопидогрел биха могли да се използват нетиенопиридинови P2Y₁₂-инхибитори или антагонисти на групи рецептори.

Потенциална алтернатива или допълнение към лечението с аспирин и тиенопиридини дава препаратът cilostazol – инхибитор на фосфодигестераза 3, съчетаващ антиагрегантен и вазодилаторен ефект, одобрен за лечение на периферна съдова болест (claudicatio intermittens). Добавката му към аспирин и клопидогрел в проучването CREST при пациенти с имплантирани „голи“ стентове в коронарните артерии намалява риска от рестеноза с 36%. Сравнението в друго проучване на комбинацията аспирин-цилостазол срещу аспирин-клопидогрел след коронарна интервенция показва, че честотата на нежеланите сърдечно-съдови събития е по-малка в групата с цилостазол. Следва да се отбележи обаче, че честотата на рестенозите при използване на медикамент-излъчващи стентове е по-малка, отколкото постигнатата с цилостазол в CREST.

Все още съществуват много неясноти в дефиницията и клиничното значение на резистентността към клопидогрел и аспирин. Не е ясно и какво трябва да бъде поведението при установяване на такава резистентност. Възможно е в бъдеще индивидуалната чувствителност към различните антитромбоцитни агенти или комбинации да се определя лабораторно и да се назначава конкретно за всеки лечение.

Книгопис

1. Howard PA. Aspirin resistance. *Ann Pharmacother.* 2002;36:1620-1624.
2. Alberts MJ, Bergman DL, Molner E, Jovanovic BD, Ushiwata I, Teruya J. Antiplatelet effect of aspirin in patients with cerebrovascular disease. *Stroke.* 2004; 35:175-178.

Пълната библиографска справка е на разположение в издателството и може да бъде представена при поискване.