

ТОЧКА ЗОРУ

Резистентность к ацетилсалициловой кислоте в кардиологии: а была ли зебра?

Часть 1. Предпосылки и определения



Н. Н. Сидорова

Украинская военно-медицинская академия, Киев

«Если ты бежишь и слышишь топот копыт, то разумнее предположить, что за тобой скачет лошадь, а не зебра».

Джон Катценбах, «Особый склад ума»

Резистентность к антитромбоцитарному эффекту ацетилсалициловой кислоты (АСК) обсуждают в течение нескольких последних лет, однако сохраняется ряд дискуссионных вопросов относительно причин, определений и собственно приемлемости данного термина. Начиная с 2013 г., после публикации последних результатов исследований в этой области, интерес к АСК-резистентности стал стремительно угасать. В первой части данного обзора представлена информация о механизме антитромбоцитарного действия АСК, ее способности благоприятно влиять не только на сердечно-сосудистый риск, но и на риск развития колоректального рака благодаря системному противовоспалительному действию. Отмечено значение применения АСК в качестве антитромбоцитарного средства с позиций современной клинической классификации инфаркта миокарда. Рассмотрены такие понятия, как «резистентность к АСК», «псевдорезистентность к АСК», подходы к классификации резистентности к АСК, в частности фармакодинамического и фармакокинетического ее типов. Описаны такие причины развития резистентности к АСК, как неагеротромботические факторы, сниженная биодоступность АСК, активация путей, не зависящих от циклооксигеназы-1, ускоренное обновление пула тромбоцитов и др. На основании представленных данных продемонстрированы существующие противоречия в подходах к определению и классификации резистентности к АСК.

Ключевые слова: резистентность, антитромбоцитарная терапия, ацетилсалициловая кислота, псевдорезистентность, сердечно-сосудистый риск, недостаточная эффективность, неудача лечения.

Об аспиринорезистентности в кардиологии, то есть о снижении антитромбоцитарного эффекта ацетилсалициловой кислоты (АСК), сказано очень много. Однако, начиная с 2013 г., когда завершился ряд исследований по данной проблеме, интерес к ней со стороны экспертов стал стремительно угасать. В настоящее время признано нецелесообразным даже перед проведением перкутанного коронарного вмешательства (ПКВ) рутинно определять агрегацию тромбоцитов [15]. Это дорого и не

имеет смысла: в руководствах никогда не отменяют рекомендацию применять АСК при ряде клинических сердечно-сосудистых ситуаций, а стоимость такой тромбопрофилактики ничтожна. Для того чтобы однажды в будущем АСК полностью уступила свое место новому антитромбоцитарному средству, оно должно не только опередить АСК по эффективности и затмить по безопасности, но и быть столь же доступным для рутинного масштабного и пожизненного применения, иное не будет приемлемо ни для системы здравоохранения, ни для страховых компаний. Почему же тема резистентности к АСК перестала быть столь востребованной в научной литературе? Пропал интерес к «зебре» или же результаты тщательных исследований доказали, что эта «зебра» была простая «лошадь»?

Мода на тренды характерна для медицинской науки, поэтому после первого упоминания о рези-

Стаття надійшла до редакції 26 жовтня 2015 р.

Сидорова Наталя Миколаївна, к. мед. н., доцент, проф. кафедри військової загальної практики — сімейної медицини 01133, м. Київ, вул. Госпітальна, 18
Тел. (44) 521-85-18. E-mail: synn@umb.com.ua

© Н. М. Сидорова, 2015

стенности к АСК многие исследователи охотно включились в изучение этого феномена, полагая, что момент, когда АСК отдаст свое лидерство на рынке новым антитромбоцитарным средствам, вот-вот наступит [17]. Но чем больше ученые вникали в суть проблемы, тем больше возникало вопросов, каждое новое исследование лишь еще больше запутывало. Схожая ситуация некогда сложилась при изучении феномена толерантности к нитратам, преодоление которой осуществляется довольно просто — либо повышением дозы, либо посредством временной отмены препарата на несколько дней. А сколько было предложений, витиеватых и весьма условно эффективных!

Механизм антитромботического действия АСК, сделавшего этот препарат самым продаваемым в мире, уже многократно и детально описан ранее [1–3, 27]. Но без его понимания, а также знания фармакокинетики и фармакодинамики АСК невозможно обсуждать проблемы варибельности ее клинической и биохимической эффективности. Влияние АСК на тромбоциты обусловлено угнетением активности циклооксигеназы-1 (ЦОГ-1) посредством ацетилирования серина в положении 530, входящего в состав ЦОГ-1, участвующей в образовании из арахидоновой кислоты в тромбоцитах тромбоксана A_2 , а в эндотелии — простаглицлина [1–3]. Тромбоциты не имеют ядра, и угнетение синтеза тромбоксана носит необратимый характер, поскольку у клетки нет возможности синтезировать новые компоненты заблокированного метаболического пути. Обновление пула тромбоцитов происходит со скоростью примерно 10% в сутки [1]. И, конечно, нельзя забывать, что положительные эффекты АСК на сердечно-сосудистый прогноз (а также на обнаруженный положительный эффект относительно выживаемости больных с колоректальным раком) связаны не только с угнетением продукции тромбоксана A_2 , но также с системным противовоспалительным эффектом [6, 22], способствующим стабилизации атеросклеротической бляшки и, вероятно, уменьшению выраженности эндотелиальной дисфункции за счет опосредованного влияния на экспрессию и активность NO-синтазы [1].

Тромбоциты осуществляют первый этап остановки кровотечения и формирования тромба (первичный гемостаз), готовя почву для последующих (коагуляция и фибринолиз) [2], и синтез тромбоксана A_2 , опосредованный ЦОГ-1, не является единственной функцией этих клеток, связанной с гемостазом. Кроме того, тромбоксан A_2 может быть синтезирован другими клетками. Отсюда и возможности для менее выраженного влияния АСК на агрегацию тромбоцитов.

В неактивированном состоянии тромбоциты окружены гликокаликсом с отрицательным потенциалом, что препятствует их агрегации и взаимо-

действию с эндотелием. Структура тромбоцита сложна, включает скелетные структуры и зернистости, содержащие ряд необходимых для процесса свертывания факторов [2]. Синтез тромбоксана A_2 активируется повреждением сосуда с открытием коллагена. Слой соединительной ткани эндотелия, содержащий коллаген, выступает при повреждении эндотелия стимулятором адгезии тромбоцитов. Дополнительно следует отметить функцию эндотелия в гемостазе, клетки которого вырабатывают как факторы, угнетающие активацию тромбоцитов (простаглицлин и NO), так и тромбомодулин, влияющий на процессы коагуляции и фибринолиза. Кроме того, клетки эндотелия синтезируют фактор фон Виллебранда, белок S (кофактор активации белка C), а также ЦОГ-1. Синтез ЦОГ-1 продолжается даже после приема АСК: для восстановления активности пула синтезированной именно эндотелием ЦОГ-1 необходимо 3–6 ч [1].

Развитие сердечно-сосудистых событий на фоне терапии АСК возможно за счет целого ряда факторов, и снижение эффективности АСК тут далеко не основополагающее.

Возможные причины развития ишемических сосудистых событий у пациентов, получающих АСК в низкой дозе [4, 8, 10, 16, 19, 20, 23]

Неатеротромботические причины

- Артериит
- Эмболии из полостей сердца (красные, фибриновые тромбы; вегетации; отложения кальция; опухоли; протезы)

Сниженная биодоступность АСК

- Конкурентный прием некоторых нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП; например, ибупрофен, напроксен)
- Повышенный гидролиз АСК эстеразами (например, при терапии ингибиторами протонной помпы)
- Неадекватное поступление АСК (низкая приверженность к лечению)

Активация путей, не зависящих от ЦОГ-1

- Биосинтез тромбоксана A_2 нечувствительными к АСК метаболическими путями (например, посредством моноцитов, макрофагов и клеток сосудистого эндотелия)
- Гиперчувствительность тромбоцитов к коллагену и аденозиндифосфату (АДФ)
- Индукция эритроцитами активации тромбоцитов
- Стимуляция рецепторов к коллагену, АДФ, эпинефрину и тромбину на поверхности тромбоцитов

Ускоренное обновление пула тромбоцитов

- Повышенная продукция тромбоцитов в ответ на стресс (например, после аортокоронарного шунтирования — АКШ), при которой новые тромбоциты не подверглись влиянию АСК в интервале между приемами препарата

Неадекватное снижение риска при сопутствующих состояниях

- Курение табачных изделий
- Сахарный диабет
- Гиперхолестеринемия
- Ожирение

Среди указанных причин следует особо остановиться на следующих.

1. Не все острые сердечно-сосудистые события ассоциированы именно с образованием тромба. Так, например, продолжительный спазм коронарной артерии может привести к развитию не только нестабильной стенокардии, но и инфаркта миокарда (ИМ). Более глубокое понимание патогенеза некроза миокарда привело к созданию новой клас-

сификации этого заболевания с выделением типов ИМ в зависимости от патогенеза (табл. 1) [24]. При этом ИМ первого типа непосредственно обусловлен дестабилизацией бляшки вследствие естественного течения атеросклероза и формирования тромба на ее поврежденной поверхности. ИМ второго типа не связан с атеротромбозом. Очевидно, что в случае ИМ второго типа более оправданными будут профилактические стратегии, направленные на оптимизацию сосудистого тонуса и статуса эндотелиальной функции сосудов. Вероятно, можно обсуждать сходные особенности и острых ишемических событий в бассейне мозговых артерий, однако этот вопрос изучен недостаточно. Следует отметить, что профилактика ишемических инсультов подразумевает также защиту от тромбо-

Т а б л и ц а 1

Универсальная классификация ИМ [24]

Тип ИМ	Определение
Тип 1: спонтанный ИМ	Ассоциирован с разрывом, изъязвлением бляшки, появлением на ее поверхности фиссур, эрозий, или с расслоением с формированием в дальнейшем тромба в просвете одной или более коронарных артерий, либо с дистальной тромбоцитарной эмболией, что приводит к снижению миокардиального кровотока и последующему некрозу кардиомиоцитов. У пациента могут регистрировать лежащее в основе тяжелое поражение коронарных артерий, но иногда обструктивное поражение не выявляют или вовсе не обнаруживают признаки поражения коронарных артерий
Тип 2: ИМ, вторичный по отношению к ишемическому дисбалансу	В случаях миокардиального повреждения с некрозом имеют значения иные (не поражение коронарных артерий) клинические условия, вносящие вклад в дисбаланс между поступлением кислорода и потребностью миокарда в кислороде, например, дисфункция эндотелия, спазм, эмболии коронарных артерий, тахи/брадиаритмии, анемия, дыхательная недостаточность, артериальная гипо/гипертензия с или без гипертрофии левого желудочка сердца
Тип 3: ИМ, приведший к смерти при невозможности определить уровень биомаркеров	Кардиальная смерть с симптомами, дающими возможность предположить наличие ишемии миокарда и предположительно новые ишемические изменения на ЭКГ либо развитие блокады ЛНПГ при наступлении смерти до получения образцов крови; до того, как могло быть зарегистрировано повышение уровня биомаркеров или, в редких случаях, когда уровни кардиальных биомаркеров не определяли
Тип 4а: ИМ, ассоциированный с проведением ПКВ	Диагноз условно подтверждается у пациентов после ПКВ при повышении сердечного тропонина до уровня, 5-кратно превышающего 99-й перцентиль ВГН, у пациентов с исходно нормальным показателем (≤ 99 -го перцентиля ВГН) или при повышении уровня сердечного тропонина более 20%, если исходный уровень был повышен и является стабильным или понижается. Дополнительно необходимо наличие таких критериев, как: 1) симптомы, предполагающие ИМ, 2) новые ишемические изменения на ЭКГ или развитие блокады ЛНПГ, 3) отсутствие проходимости крупной коронарной артерии или ответвления либо сохранение признаков сниженного кровотока, отсутствие кровотока или эмболизации по данным ангиографии, 4) подтвержденная методами визуализации новая утрата жизнеспособного миокарда или новое нарушение регионарной сократимости стенок миокарда
Тип 4б: ИМ, ассоциированный с тромбозом стента	Диагноз устанавливают на основании коронарной ангиографии или по данным аутопсии с регистрацией факта миокардиальной ишемии и повышением и/или понижением уровня кардиальных биомаркеров с по меньшей мере одним значением более 99-го перцентиля ВГН
Тип 5: ИМ, ассоциированный с проведением АКШ	Диагноз условно подтверждается у пациентов после АКШ при повышении сердечного тропонина до уровня, 10-кратно превышающего 99-й перцентиль ВГН, у пациентов с исходно нормальным показателем (≤ 99 -го перцентиля ВГН). Кроме того, необходимо: 1) новый патологический зубец Q или развитие блокады ЛНПГ, 2) ангиографически подтвержденный факт новой окклюзии шунта или нативной коронарной артерии или 3) подтвержденная методами визуализации новая утрата жизнеспособного миокарда или новое нарушение регионарной сократимости стенок миокарда

АКШ — аортокоронарное шунтирование; ЭКГ — электрокардиограмма; ЛНПГ — левая ножка пучка Гиса; ВГН — верхняя граница нормы.

эмболических осложнений при фибрилляции предсердий, а в этой клинической ситуации, как правило, применяют другие антитромботические препараты, и вклад АСК-резистентности в частоту случаев таких событий вряд ли имеет значение. Кроме того, острые коронарные и церебральные события могут быть обусловлены продуктами деструкции дестабилизированной разрушенной бляшки, эмболами различной этиологии, в отношении которых любые антитромботические и тромболитические стратегии не будут эффективными. Этим, например, продиктовано отсутствие рекомендаций по фибринолизу у лиц с острым коронарным синдромом без стойкого подъема сегмента ST на ЭКГ.

2. Помимо действия АСК как антитромбоцитарного препарата на ЦОГ-1 и последующий каскад синтеза тромбоксана A_2 , существуют другие, в частности локальные, механизмы регуляции статуса коагуляции/антикоагуляции, в том числе и синтеза ЦОГ-1, которые могут привести к остановке кровотечения, формированию тромба.

3. Следует учитывать вмешивающиеся факторы, влияющие на взаимодействие препарата и организма, когда должный эффект не может быть достигнут в силу различных причин, не относящихся напрямую к аномалиям реализации механизма действия АСК. Сюда можно отнести непостоянный и некорректный прием АСК, конкурентное применение препаратов/употребление в пищу продуктов, влияющих на всасывание препарата и его фармакокинетику/фармадинамику, а также применение НПВП.

Именно эта третья группа причин представляет наибольший потенциал для повышения эффективности АСК в профилактике сердечно-сосудистых событий. Ничего нельзя сделать с кальцинированным участком бляшки, который при ее деструкции оказался в кровотоке, нельзя в основном повлиять и на локальные механизмы коагуляции (да, наверное, и не стоит). Но в наших силах увеличить эффективность АСК за счет понимания механизма действия препарата. Причем в данном случае не последнюю роль играют вопросы «логистики» — транспорта активного вещества к точке действия.

Увы, обсуждение вопроса невысокой эффективности АСК часто уводит специалистов от простых прагматичных проблем, связанных с базовыми принципами фармакокинетики, к сложным нюансам различных генных полиморфизмов. Выражаясь словами ставшей уже народной поговорки, «от лошадей к зебрам».

Чтобы решить проблему, ее нужно обозначить. И уже здесь возникают вопросы. Что же такое резистентность к АСК? И что такое псевдорезистентность к АСК? Правильен ли термин по сути, или корректнее говорить о сниженной эффективности препарата? Первоначально рассматривали два под-

хода к оценке резистентности [5]. Под клинической резистентностью понимали неспособность препарата предотвратить тромботический эпизод у пациента, получающего АСК, а биохимической называли недостаточное подавление собственно агрегационной способности тромбоцитов или маркеров таковой по данным лабораторных тестов на фоне терапии АСК. В 2005 г. четкий ответ на этот вопрос не был дан в опубликованной позиции Рабочей группы по изучению резистентности к АСК от Международного общества по тромбозам и гемостазу [14]. В качестве альтернативы в контексте обсуждения предложены термины «вариабельность реакции на АСК», «вариабельность чувствительности тромбоцитов к АСК», «неудача лечения», связанная с многофакторной природой артериального тромбоза. Позже, в 2009 г., в очередном позиционном документе по данной проблеме, подготовленном Рабочей группой по резистентности антитромбоцитарных препаратов, назначенной Секцией по сердечно-сосудистым вмешательствам Польского кардиологического общества и одобренной Рабочей группой по тромбозам Европейского общества кардиологов (ЕОК), отмечали не только возможные причины, но и актуальность проблемы поиска единого унифицированного определения данного понятия, исходя из биохимических маркеров, то есть неспособности АСК блокировать синтез тромбоксана A_2 , зависимый от ЦОГ-1 [13, 16]. Приемлемым уровнем эффективности АСК рекомендовали считать способность препарата подавлять около 95 % активности ЦОГ-1 [13, 16, 25].

Сегодня в разных литературных источниках используют термины «неудача лечения АСК», «отсутствие ответа на АСК», «неадекватная эффективность АСК». В последнем руководстве ЕОК (2013) по стабильной стенокардии данный феномен обозначен как «плохая реакция/ответ на антитромбоцитарные средства» (это относится к АСК и клопидогрелу) [15]. Отдельно не рекомендовано проводить рутинное определение агрегации тромбоцитов у пациентов со стабильной стенокардией напряжения при назначении антитромбоцитарной терапии [15], а сам термин «резистентность» по отношению к АСК в зарубежной литературе чаще всего применяют в кавычках. Все это привело к трудностям установления реальной распространенности данного феномена, который, по разным данным, в зависимости от выбранного определения и метода верификации варьирует от 5,5 до 60 % [8]. G. Kasotakis и соавт. на основании анализа данных 41 источника (44 группы исследований), в которых резистентность к АСК определяли на основании лабораторных тестов, также выявили неприемлемую вариабельность распространенности феномена от 0,8 до 70 %, что свидетельствует о существенных проблемах методологии и терминологии резистентности к АСК [12].

Следствием понимания сложности проблемы стало выделение различных типов резистентности. Так появилась резистентность к АСК, ассоциированная и не ассоциированная с ЦОГ-1; клиническая и биохимическая резистентность к АСК; резистентность трех типов (фармакокинетическая, фармакодинамическая и псевдорезистентность, табл. 2). А. А. Weber и соавт. обратили внимание на неоднородность популяции лиц с неадекватной реакцией на АСК, что выразилось в создании авторами классификации биохимических форм этого состояния [26]. А. Pease и соавт. перефразировали определение типов сниженной эффективности АСК, предложенное А. А. Weber и соавт., следующим образом: фармакокинетическая резистентность развивается, когда у пациента, получающего АСК, невозможно достичь адекватного уровня АСК в плазме крови, фармакодинамическая — когда уровень АСК в плазме крови пациента адекватный, но не происходит угнетения ЦОГ-1 в достаточной степени [21]. Т. Grosser и соавт. отмечали, что причины резистентности к АСК могут быть связаны с тремя блоками проблем:

- 1) невозможностью достигнуть молекулярной цели;
- 2) невозможностью ацетилировать ЦОГ-1, несмотря на достаточные концентрации в тромбоцитах;
- 3) невозможностью при ацетилировании ЦОГ-1 угнетать синтез тромбоксана [9].

С. Patropo выделял следующие формы резистентности:

- 1) неспособность АСК защитить от развития тромбоэмболических осложнений;
- 2) неспособность АСК увеличить время кровотечения;
- 3) неспособность АСК угнетать синтез тромбоксана A_2 ;
- 4) неспособность АСК предотвращать агрегацию тромбоцитов при лабораторных тестах [18].

Следует принять во внимание, что в клинических исследованиях, посвященных изучению резистентности к АСК, используют разные лабораторные критерии, что вносит дополнительную неразбериху в понимание критериев идентификации

феномена. Термин «псевдорезистентность», определение которого было изначально сформулировано А. А. Weber и соавт. и которым обозначали причины резистентности к АСК, не попадавшие в другие категории, в дальнейшем стал своего рода мусорным ящиком. В настоящее время под этим понятием подразумевают причины, вошедшие в I (фармакокинетический) тип резистентности согласно классификации А. А. Weber и соавт.: нарушение приверженности к лечению и режима применения, а также конкурентное употребление препаратов и продуктов питания, влияющих на фармакокинетику и фармакодинамику АСК.

Возможные причины резистентности к АСК были систематизированы ранее [7, 11, 14]. К ним относятся:

1. Биодоступность
 - Отсутствие приверженности к лечению
 - Недостаточная доза
 - Плохое всасывание (кишечнорастворимые формы АСК)
 - Взаимодействия: сопутствующее назначение НПВП (ибупрофен и напроксен)
2. Функция тромбоцитов
 - Неполная супрессия продукции тромбоксана A_2
 - Ускоренное обновление пула тромбоцитов с поступлением в кровоток новых, не подвергшихся воздействию препарата тромбоцитов
 - Индуцированная стрессом экспрессия ЦОГ-2 в тромбоцитах
 - Повышенная чувствительность тромбоцитов к АДФ и коллагену
3. Отдельные полиморфизмы нуклеотида
 - Рецепторов: GР1В-IIIa, коллагеновых рецепторов, рецепторов тромбоксана и др.
 - Ферментов: ЦОГ-1, ЦОГ-2, тромбоксан A_2 -синтазы и др.
4. Взаимодействие тромбоцитов с другими клетками крови: клетки эндотелия и моноциты предоставляют простагландин H_2 тромбоцитам (в обход ЦОГ-1), а также синтезируют собственный тромбоксан A_2
5. Другие факторы: курение, гиперхолестеринемия, физические нагрузки, стресс и др.

Таким образом, гидра определения «псевдорезистентности к АСК» разрослась до солидных мас-

Т а б л и ц а 2

Типы резистентности к АСК [26]

Тип	Название	Интерпретация
I	Фармакокинетическая	Пероральное лечение АСК неэффективно, однако добавление АСК <i>in vitro</i> приводит к полному угнетению индуцированной коллагеном агрегации тромбоцитов и образования тромбоксана
II	Фармакодинамическая	И пероральное применение АСК, и добавление АСК <i>in vitro</i> не приводят к полному угнетению индуцированной коллагеном агрегации тромбоцитов и образования тромбоксана
III	Псевдорезистентность	Агрегация тромбоцитов индуцируется низкой концентрацией коллагена, несмотря на полное угнетение продукции тромбоксана при пероральном лечении АСК

штабов и стала даже более серьезной, чем определение своего рода «истинной» резистентности. Если бы интерес к проблеме и вера в ее существование сохранились среди исследователей на прежнем уровне, можно было бы ожидать рождение классификации этого феномена с делением на первичную и вторичную резистентность (что логично и понятно для клинициста), при этом в

первичную вошли бы все генетически обусловленные причины, а с вторичными формами можно было бы попробовать справляться. По сути, такое деление фактически было представлено некоторыми авторами [9], что дало возможность приступить к рассмотрению стратегий по борьбе со сниженной эффективностью АСК в отношении антитромбоцитарного эффекта.

Литература

1. Нетяженко Н. В. Аспиринорезистентность: критерии диагностики, причины и клиническое значение // Серце і судини. — 2010. — № 4 (32). — С. 89–95.
2. Рашея-Сперхт А. Дослідження системи гемостазу в лабораторній практиці. — Грудзьондз, 2008. — 96 с.
3. Тромбоз / За ред. Д. Сіткевіча. — Варшава, 2013. — 112 с.
4. Airee A., Draper H. M., Finks S. W. Aspirin resistance: disparities and clinical implications // *Pharmacotherapy*. — 2008. — Vol. 28 (8). — P. 999–1018.
5. Bhatt D. L., Topol E. J. Scientific and therapeutic advances in antiplatelet therapy // *Nature Rev.* — 2003. — Vol. 2. — P. 15–28.
6. Campbell C. L., Smyth S., Montalescot G. et al. Aspirin Dose for the Prevention of Cardiovascular Disease. A systematic Review // *JAMA*. — 2007. — Vol. 297, N 18. — P. 2018–2024.
7. Faraday N., Yanek L. R., Mathias R. et al. Heritability of platelet responsiveness to aspirin in activation pathways directly and indirectly related to cyclooxygenase-1 // *Circulation*. — 2007. — Vol. 115. — P. 2490–2496.
8. Gasparyan A. Y., Watson T., Lip G. Y. The role of aspirin in cardiovascular prevention: implications of aspirin resistance // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2008. — Vol. 51 (19). — P. 1829–1843.
9. Grosser T., Fries S., Lawson J. A. et al. Drug Resistance and Pseudo-resistance: An Unintended Consequence of Enteric Coating Aspirin // *Circulation*. — 2013. — Vol. 127 (3). — P. 377–385.
10. Hankey G. J., Eikelboom J. W. Aspirin resistance // *BMJ*. — 2004. — Vol. 328 (7438). — P. 477–479.
11. Hennekens C. H., Schrör K., Weisman S., FitzGerald G. A. Terms and conditions: Semantic complexity and aspirin resistance // *Circulation*. — 2004. — Vol. 110. — P. 1706–1708.
12. Kasotakis G., Pipinos I. I., Lynch T. G. Current evidence and clinical implications of aspirin resistance // *J. Vasc. Surg.* — 2009. — Vol. 50 (6). — P. 1500–1510.
13. Kulickowski 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. — Vol. 30 (4). — P. 426–435.
14. 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. — Vol. 3 (6). — P. 1309–1311.
15. Montalescot G., Sechtem U., Achenbach S. et al. 2013 ESC guidelines on the treatment of stable coronary artery disease / the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology // *Eur. Heart J.* — 2013. — Vol. 34. — P. 2949–3003.
16. Murri N. Aspirin «Resistance»: Is There an Elephant in the Room? // 2009 [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <http://www.medscape.com/viewarticle/702347> [Просмотрено 30.05.2015]
17. Patrono C., Rocca B. Drug insight: aspirin resistance — fact or fashion? // *Nat. Clin. Pract. Cardiovasc. Med.* — 2007. — Vol. 4 (1). — P. 42–50.
18. Patrono C. Aspirin resistance: definition, mechanisms and clinical read-outs // *J. Thromb. Haemost.* — 2003. — Vol. 1 (8). — P. 1710–1713.
19. Patrono C., Baigent C., Hirsh J., Roth G. American College of Chest Physicians. Antiplatelet drugs: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition) // *Chest*. — 2008. — Vol. 133 (suppl. 6). — P. 199S–233S.
20. Patrono C., Collier B., Dalen J. E. et al. Platelet-active drugs: the relationships among dose, effectiveness, and side effects // *Chest*. — 2001. — Vol. 119 (suppl. 1). — P. 39S–63S.
21. Peace A., McCall M., Tedesco T. et al. The role of weight and enteric coating on aspirin resistance in cardiovascular patients // *J. Thromb. Haemost.* — 2010. — Vol. 8. — P. 2323–2325.
22. Ridker P. M., Cushman M., Stampfer M. J. et al. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men // *N. Engl. J. Med.* — 1997. — Vol. 336. — P. 973–979.
23. Schwartz K. A., Schwartz D. E., Barber K. et al. Non-compliance is the predominant cause of aspirin resistance in chronic coronary arterial disease patients // *J. Transl. Med.* — 2008 [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <http://www.translational-medicine.com/content/6/1/46> [Просмотрено 29.05.2015].
24. Thygesen K., Alpert J. S., White H. D. et al. Third universal definition of myocardial infarction, on behalf of the Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force // *Eur. Heart J.* — 2012. — Vol. 33. — P. 2551–2567.
25. Tseeng S., Arora R. J. Aspirin resistance: biological and clinical implications // *J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther.* — 2008. — Vol. 13 (1). — P. 5–12.
26. Weber A. A., Przytulski B., Schanz A. et al. Towards a definition of aspirin resistance: a typological approach // *Platelets*. — 2002. — Vol. 13. — P. 37–40.
27. Wong S., Appleberg M., Ward C. M., Lewis D. R. Aspirin Resistance in Cardiovascular Disease: A Review // *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* — 2004. — Vol. 27. — P. 456–465.

Резистентність до ацетилсаліцилової кислоти в кардіології: а чи була зебра? Частина 1. Передумови та визначення

Н. М. Сидорова

Українська військово-медична академія, Київ

Резистентність до антитромбоцитарного ефекту ацетилсаліцилової кислоти (АСК) обговорюють упродовж кількох останніх років, але зберігається низка дискусійних питань щодо причин, визначень та власне прийнятності цього терміна. Починаючи з 2013 р., після публікації останніх результатів досліджень стосовно цього феномена, цікавість до АСК-резистентності почала стрімко згасати. У першій частині представленого огляду наведена інформація щодо механізму антитромбоцитарного ефекту АСК, її здатності сприятливо впливати не тільки на серцево-судинний ризик, а й на ризик розвитку колоректального раку завдяки системній протизапальній дії. Зазначено важливість призначення АСК як антитромбоцитарного засобу з позиції сучасної клінічної класифікації інфаркту міокарда. Розглянуто такі поняття, як «резистентність до АСК», «псевдорезистентність до АСК», підходи до класифікації резистентності до АСК, зокрема фармакодинамічного та фармакокінетичного її типів. Роз'яснено такі причини розвитку резистентності до АСК, як неатеротромботичні чинники, зменшена біодоступність АСК, активація шляхів, які не залежать від циклооксигенази-1, прискорене оновлення пулу тромбоцитів тощо. На підставі наведених даних продемонстровані значні протиріччя в підходах до визначення та класифікації резистентності до АСК.

Ключові слова: резистентність, антитромбоцитарна терапія, ацетилсаліцилова кислота, псевдорезистентність, серцево-судинний ризик, недостатня ефективність, невдача лікування.

Resistance to acetylsalicylic acid in cardiology: whether there was a zebra Part 1. Background and definitions

N. M. Sydorova

Ukrainian Military Medical Academy, Kyiv

In recent years, resistance to the antiplatelet effect of acetylsalicylic acid (ASA) is the subject of wide speculation. However, several debating points are still presented regarding the causes, definitions and particularly acceptability of this term. The interest in «ASA resistance» waned rapidly since 2013 when recent study results in this field were published. The first part of the review presents information about mechanism of the antiplatelet action of ASA, its ability to affect favorably not only cardiovascular risk but also colorectal cancer risk due to systemic anti-inflammatory effect. The author emphasizes the importance of use of ASA as antiplatelet agent from the standpoint of current clinical classification of myocardial infarction. Definitions of such terms as «ASA resistance», «ASA pseudo-resistance», as well as current approaches to «ASA resistance» classification, particularly its pharmacodynamic and pharmacokinetic types were given. Explanations are proposed for such causes of development of «ASA resistance» as nonatherothrombotic factors, reduced ASA bioavailability, activation of cyclooxygenase 1 independent pathways, accelerated platelet turnover, etc. Ongoing inconsistencies as for approaches to definition and classification of «ASA resistance» have been shown on the basis of data presented.

Key words: resistance, antiplatelet therapy, acetylsalicylic acid, pseudo-resistance, cardiovascular risk, poor response to aspirin, treatment failure. □