

# Недостаточный ответ тромбоцитов на применение ацетилсалициловой кислоты и клопидогрела при ишемической болезни сердца после коронарной реваскуляризации. Является ли резистентность к антитромбоцитарным препаратам обратимой?

А.Н. Мальцева<sup>1,2</sup>, Д.М.Н. Ю.И. Гринштейн<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России, Красноярск

<sup>2</sup>КГБУЗ «КМКБ № 20 им. И.С. Берзона», Красноярск

## РЕЗЮМЕ

Сердечно-сосудистая патология занимает ведущие позиции в структуре заболеваемости и смертности на протяжении многих десятилетий. На современном этапе развития кардиологии все большее внимание уделяется профилактике — как первичной, так и вторичной. В составе терапии, направленной на предотвращение развития первичных и повторных сердечно-сосудистых событий, ключевое место занимают антитромбоцитарные препараты. Однако, несмотря на современную терапию, возможности проведения коронарной реваскуляризации, сохраняются риски развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. Выделяют различные причины повторных тромбозов, инфарктов миокарда, инсультов и т. д. Одна из причин — резистентность к антитромбоцитарным препаратам, в частности к ацетилсалициловой кислоте и клопидогрелу. Для того чтобы предотвратить данный феномен, необходимо понимать механизмы его развития и факторы, способствующие его возникновению. В данной статье обсуждаются клинические, молекулярно-клеточные, метаболические, генетические и другие особенности, которые могут быть причиной данного феномена у пациентов с ишемической болезнью сердца, в том числе после коронарной реваскуляризации. Приводятся данные о причинах обратимости резистентности и предполагаемые предикторы, на основании которых можно прогнозировать развитие сердечно-сосудистых катастроф и предотвращать их.

**Ключевые слова:** резистентность, ацетилсалициловая кислота, клопидогрел, коронарная реваскуляризация, тромбоциты, ишемическая болезнь сердца, коронарное шунтирование.

**Для цитирования:** Мальцева А.Н., Гринштейн Ю.И. Недостаточный ответ тромбоцитов на применение ацетилсалициловой кислоты и клопидогрела при ишемической болезни сердца после коронарной реваскуляризации. Является ли резистентность к антитромбоцитарным препаратам обратимой? РМЖ. 2021;9:1–5.

## ABSTRACT

Lack of platelet response to the use of acetylsalicylic acid and clopidogrel in coronary heart disease after coronary revascularization. Is resistance to antiplatelet drugs reversible?

A.N. Maltseva<sup>1,2</sup>, Yu.I. Grinshtein<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F. Voino-Yasenetsky, Krasnoyarsk

<sup>2</sup>I.S. Berzon Krasnoyarsk Interregional City Hospital No. 20, Krasnoyarsk

Cardiovascular pathology has occupied leading positions in the structure of morbidity and mortality for many decades. At the present stage of cardiology development, increasingly greater attention is paid to primary and secondary prevention. As part of therapy aimed at preventing the occurrence of both primary and recurrent cardiovascular events, the key place is occupied by antiplatelet drugs. However, despite modern therapy, the possibility of coronary revascularization remains the risk of adverse cardiovascular events. There are various causes of recurrent thrombosis, myocardial infarction, strokes, etc. One of the reasons is resistance to antiplatelet drugs, in particular, to acetylsalicylic acid and clopidogrel. In order to prevent this phenomenon, it is necessary to understand the mechanisms of its development and the factors contributing to its occurrence. This article discusses clinical, molecular and cellular, metabolic, genetic and other patterns that may be the cause of this phenomenon in patients with coronary heart disease, including after coronary revascularization. The data on the causes of resistance reversibility and the expected predictors, used to predict and prevent the occurrence of cardiovascular accidents are presented.

**Keywords:** resistance, acetylsalicylic acid, clopidogrel, coronary revascularization, platelets, coronary artery disease, coronary artery bypass graft.

**For citation:** Maltseva A.N., Grinshtein Yu.I. Lack of platelet response to the use of acetylsalicylic acid and clopidogrel in coronary heart disease after coronary revascularization. Is resistance to antiplatelet drugs reversible? RMJ. 2021;9:1–5.

## ВВЕДЕНИЕ

Широкое распространение сердечно-сосудистой патологии не вызывает сомнений. На этапе современной медицины разработаны способы профилактики и лечения ишемической болезни сердца (ИБС). Вместе с тем контроль эффективности лекарственной терапии является одной из наиболее обсуждаемых проблем в повседневной клинической практике. При этом присутствует проблема развития осложнений и повторных событий, несмотря на лечение. Насколько эффективна антитромбоцитарная терапия и каковы причины ее неэффективности?

Хорошо известна решающая роль тромбоцитов в первичном гемостазе и восстановлении поврежденного эндотелия, как, впрочем, и их роль в атеротромбозе. Поэтому основу профилактики тромбозов при коронарной патологии составляют антитромбоцитарные препараты. К наиболее часто назначаемым относятся ацетилсалициловая кислота (АСК) и клопидогрел. Изначально была доказана эффективность АСК во вторичной профилактике инсультов [1], а позже, по результатам первых крупных метаанализов [2, 3], выявлено снижение как фатальных, так и нефатальных сердечно-сосудистых осложнений. В 2007 г. было проведено исследование [4], показавшее, что около 20% взрослого населения США и до 50% пожилых людей применяют АСК ежедневно. Однако, несмотря на это, возникает другая проблема — резистентность к АСК и клопидогрелу.

## РЕЗИСТЕНТНОСТЬ К АСК

### РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ И МЕХАНИЗМЫ РЕЗИСТЕНТНОСТИ К АСК

Распространенность резистентности к АСК варьирует в зависимости от способа диагностики агрегационной активности тромбоцитов, патологии и составляет от 5% до 60% [5, 6]. При сравнении пациентов, чувствительных и устойчивых к АСК, у второй группы повышается риск летального исхода, инфаркта миокарда (ИМ) и инсульта, а также возрастает число рестенозов стентов как при острых, так и при стабильных формах ИБС [7].

Механизмы резистентности к АСК разнообразны, что обусловлено сочетанием генетических, биологических, клинических и фармакологических факторов, оказывающих влияние на функциональную активность тромбоцитов [8]. Несмотря на наличие генетической теории развития резистентности к АСК, она не может в полной мере объяснить возникновение данного феномена [8, 9]. Поэтому остается актуальным вопрос поиска маркеров резистентности к антитромбоцитарным препаратам для более эффективной профилактики неблагоприятных сердечно-сосудистых событий.

Возникновение термина «резистентность к АСК» связано с необходимостью выяснения причин развития сердечно-сосудистых катастроф на фоне ее приема [10–12]. В литературе выделяют клиническую и лабораторную резистентность к антитромбоцитарным препаратам [13], при этом лабораторную делят на фармакокинетическую и фармакодинамическую, а также псевдоустойчивость. При фармакокинетической резистентности АСК *in vitro* полностью подавляет агрегацию тромбоцитов, вызванную коллагеном, и формирование тромбосана, а при приеме препарата перорально выработка тромбосана полностью не блокируется. В случае фармакодинамической резистентности АСК пол-

ностью не подавляет агрегацию тромбоцитов и образование тромбосана ни при приеме перорально, ни *in vitro*. Псевдоустойчивость возникает в том случае, если *in vitro* низкие дозы коллагена приводят к агрегации тромбоцитов, при этом полностью блокирован синтез тромбосана. Клиническая резистентность обусловлена рядом факторов: некомплаентностью пациента, лекарственными взаимодействиями, генетическими полиморфизмами циклооксигеназы (ЦОГ) 1 и других генов, участвующих в метаболизме тромбосана, увеличением биосинтеза тромбосана и другими факторами [14, 15]. При этом до сих пор точно не определены тесты и маркеры, которые с наилучшей эффективностью предсказывали бы данный феномен.

### ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ РЕЗИСТЕНТНОСТИ К АСК

В литературе достаточно много исследований посвящено генетическим причинам устойчивости к АСК. Так, выделяют гены *PTGS1*, *PTGS2*, кодирующие ЦОГ-1 и ЦОГ-2, *ITGB3*, *ITGA2* — гены субъединицы тромбоцитарных рецепторов и рецепторов гликопротеидов GPIIb/IIIa. Однако в ходе исследований не выявлено достоверной связи между вышеописанными генами и эффективностью АСК [16]. В то же время остается актуальным вопрос: является ли резистентность обратимой или это устойчивое явление? Кроме того, изучалась связь между экспрессией различных видов микроРНК и развитием устойчивости к АСК. Было показано, что только низкая экспрессия *miR-19b-1-5p* связана с устойчивостью к АСК [17]. Отмечалась устойчивая агрегация тромбоцитов в присутствии АСК с учетом возраста, пола, этнической принадлежности и инсульта в анамнезе (отношение рисков (ОР) 44,5; 95% доверительный интервал (ДИ) 2,20–86,80;  $p < 0,05$ ). Кроме того, более низкие значения *miR-19b-1-5p* независимо связаны с более высокими рисками развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (ОР 1,85; 95% ДИ 1,23–2,80;  $p < 0,05$ ). Также выявлена взаимосвязь между обратной экспрессией *miR-19b-1-5p* и семейным анамнезом ранней ИБС ( $p = 0,01$ ) в отношении риска развития серьезных неблагоприятных кардиоваскулярных событий. Таким образом, авторы установили, что *miR-19b-1-5p* может быть подходящим маркером резистентности к АСК и предсказывать развитие сердечно-сосудистых событий.

### МОЛЕКУЛЯРНО-КЛЕТОЧНЫЕ И МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ РЕЗИСТЕНТНОСТИ К АСК

Важными представляются исследования, посвященные изучению молекулярно-клеточных и метаболических механизмов развития резистентности к антитромбоцитарным препаратам.

Ю.И. Гринштейн и соавт. [18, 19] представили данные, указывающие на различие метаболической активности тромбоцитов по продукции активных форм кислорода (АФК) у пациентов с ИБС в зависимости как от чувствительности к АСК, так и от вариантов антитромбоцитарной терапии (АСК или АСК + клопидогрел) после коронарного шунтирования (КШ). У чувствительных к АСК пациентов продукция АФК выше, чем у здоровых лиц в до- и послеоперационном периоде. У резистентных к АСК пациентов на монотерапии АСК уровень продукции АФК тромбоцитами ниже, чем у чувствительных к АСК пациентов с ИБС. Однако КШ и добавление к терапии АСК клопидогрела приводит к повышенной продукции АФК у резистентных

к АСК пациентов в послеоперационном периоде, что приравнивает данную группу пациентов к чувствительным к АСК пациентам с ИБС в отношении синтеза АФК. Такие результаты могут говорить о полном нарушении межклеточных взаимодействий тромбоцитов и лейкоцитов у резистентных к АСК пациентов с ИБС (монотерапия АСК) и частичном (только на уровне рецепторов) у резистентных к АСК пациентов (терапия АСК + клопидогрел) при сохранном транспорте веществ с помощью микровезикул, что является результатом блокировки рецепторов клопидогрелом как на тромбоцитах, так и на лейкоцитах. Чувствительность к АСК может зависеть не только от активности ЦОГ-1, но и от наличия и особенностей метаболизма субстрата данного фермента, от активности других клеток, способных взаимодействовать с тромбоцитами, что, соответственно, зависит от терапии лекарственными препаратами, инвазивных вмешательств, сопутствующих заболеваний и т. д. Дальнейшее изучение метаболических процессов, связанных с ответной реакцией на АСК, в тромбоцитах и взаимодействующих с ними клетках может привести к обнаружению дополнительных механизмов аспиринорезистентности, что способствует поиску новых методов преодоления данного явления.

### Влияние КШ на развитие резистентности к АСК

По данным оптической агрегации тромбоцитов, резистентность к АСК составляет 26,7%. Условия искусственного кровообращения, применение селективных ингибиторов ЦОГ-2 в послеоперационном периоде, почечная дисфункция, воспалительный ответ после КШ, сниженная биодоступность кишечнорастворимой формы АСК — возможные причины резистентности к АСК после оперативного вмешательства. У 80% пациентов она носит транзиторный характер и, вероятно, является преодолимой после устранения перечисленных причин [20].

В литературе имеются работы [21–26] по изучению различных механизмов, которые могли бы объяснить развитие устойчивости к АСК. Так, в исследовании Н. Özkan et al. [21] изучалась роль ингибирования тромбосана  $A_2$  в развитии устойчивости к АСК у пациентов перед и после КШ, а также обратимость резистентности к АСК. Было установлено, что устойчивость тромбоцитов к АСК временная и имеет место неадекватное подавление тромбосана  $A_2$  в послеоперационном периоде. Вероятно, можно говорить о том, что механизм неадекватного ингибирования продукции тромбосана  $A_2$  участвует в развитии устойчивости к АСК в раннем послеоперационном периоде и после КШ с искусственным кровообращением. В ходе работы авторы отмечают, что АСК более эффективна после операции КШ на работающем сердце, чем после операции с искусственным кровообращением. В другом исследовании [22] было установлено, что резистентность к АСК развивалась также после КШ и обычно являлась обратимым процессом, наблюдаемым в течение 1-го месяца после операции. Следует отметить, что КШ и искусственное кровообращение оказывают самостоятельное влияние на агрегационную активность тромбоцитов, независимо от влияния антитромбоцитарных препаратов. А. Ballotta et al. [23] показали, что активация тромбоцитов была выше в раннем послеоперационном периоде после КШ с искусственным кровообращением: в течение 2 ч после операции на остановленном сердце агрегация тромбоцитов, вызванная АДФ, снизилась,

при этом уровень Р-селектина увеличился. В то же время другие авторы [24] отмечали, что агрегация тромбоцитов после КШ с искусственным кровообращением была снижена примерно на половину предоперационного значения, а после операции на работающем сердце была увеличена. F. Vednar et al. [25] обратили внимание не только на недостаточную эффективность АСК в подавлении агрегации тромбоцитов после КШ, но и на обратимость этого явления. Около 80–90% КШ выполняются с помощью искусственного кровообращения, которое оказывает влияние на тромбоциты, в том числе через системный воспалительный ответ и активацию тромбоцитов [26].

J.S. Paikin et al. [27] изучили, эффективнее ли дробный прием АСК по сравнению с однократным приемом препарата у пациентов, подвергшихся КШ. Авторы установили, что прием АСК дважды в день по сравнению с однократным приемом АСК в дозах 81 или 325 мг/сут более эффективно подавлял уровень тромбосана  $B_2$ , что приводило к уменьшению реактивности тромбоцитов и в дальнейшей перспективе способствовало лучшей профилактике неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. Однако данный подход требует проверки в больших клинических исследованиях.

### Двойная антитромбоцитарная терапия и резистентность к АСК

В настоящее время существуют противоречивые данные о влиянии на исходы двойной антитромбоцитарной терапии (ДАТ) после КШ. J.N. Rocha-Gomes et al. [28] изучили выживаемость после КШ на ДАТ по сравнению с приемом АСК. При сравнении с АСК ДАТ (АСК + клопидогрел) не оказала значительного влияния на долгосрочную выживаемость (средний период наблюдения 9 лет), но продемонстрировала свою безопасность. В метаанализе [29] были проанализированы результаты 9 рандомизированных клинических исследований (РКИ), в которых участвовали 1677 пациентов, принимавших после КШ АСК или ДАТ (АСК + клопидогрел или АСК + тикагрелор). У пациентов, перенесших КШ с использованием для шунта подкожной вены, метаанализ продемонстрировал более эффективное применение ДАТ по сравнению с АСК для предотвращения отказа трансплантата. При этом отсутствовал риск увеличения кровотечений. Кроме того, в литературе имеются данные [30] о снижении абсорбции АСК после КШ, что сказывается на агрегационной активности тромбоцитов. В другом двухцентровом исследовании [31] анализировалась распространенность отсутствия ответа на АСК после КШ. Функцию тромбоцитов оценивали на 3-й и 5-й день после проведения оперативного вмешательства. Так, на 3-й день резистентность к АСК была отмечена у 51,5% пациентов, а на 5-й день — у 71,3% пациентов. Данных о влиянии резистентности к АСК на развитие неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в течение 1 года после АКШ получено не было.

### Другие факторы, влияющие на развитие резистентности к АСК

Следует учитывать, что на резистентность к АСК может оказывать влияние ряд других факторов, не связанных с патологией пациента и операцией КШ. Известно повышение агрегации тромбоцитов при табакокурении, при этом не было выявлено статистически значимой корреляции между курением и развитием устойчивости к АСК [32].

Кроме того, не было выявлено статистически значимой связи между резистентностью к АСК и наличием сахарного диабета [33, 34].

Авторы из Китая [35] предложили прогностическую модель оценки риска резистентности к АСК. В исследовании было включено 1130 пациентов с хронической ИБС. Все пациенты получали АСК в дозе 100 мг/сут. По результатам световой агрегатометрии и тромбоэластографии пациенты были разделены на группы в зависимости от устойчивости к АСК. Согласно логистическому регрессионному анализу повышенный уровень креатинина в сыворотке, повышенный уровень глюкозы в сыворотке крови, натовшак, дислипидемия, большое количество пораженных коронарных артерий, высокий индекс массы тела, чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) и курение были факторами риска резистентности к АСК.

## МЕХАНИЗМЫ РЕЗИСТЕНТНОСТИ К КЛОПИДОГРЕЛУ ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ РЕЗИСТЕНТНОСТИ К КЛОПИДОГРЕЛУ

Клопидогрел — еще один антитромбоцитарный препарат, широко применяемый при ИБС. Это пролекарство, и для образования его активных метаболитов требуется участие системы цитохрома P450 *CYP2C19*. Генетические полиморфизмы в *CYP2C19* могут приводить к нарушению метаболизма клопидогрела и снижению уровня активных метаболитов, а также увеличению активности тромбоцитов. При наличии слабофункционального аллеля *CYP2C19* у пациентов с острым ИМ, получавших клопидогрел, имел место более высокий уровень сердечно-сосудистых событий — в 3,58 раза выше, чем у других пациентов. Особенно это было заметно среди пациентов, перенесших ЧКВ [36]. По результатам метаанализа [37] работ, посвященных данной проблеме, было установлено, что наличие мутации в гене *CYP2C19* приводит к снижению уровня активных метаболитов клопидогрела и увеличению агрегации тромбоцитов, однако не было выявлено статистически значимой зависимости между полиморфизмом гена *CYP2C19* и сердечно-сосудистыми событиями. Показано, что у пациентов, подвергшихся ЧКВ, нет связи между развитием неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и резистентностью к клопидогрелу. Поэтому сделан вывод об отсутствии необходимости рутинного определения активности тромбоцитов у данной группы пациентов [38]. Однако, по мнению Н.Ф. Пучиньяна и соавт. [6], высокая остаточная реактивность тромбоцитов на фоне ДАТ часто встречается в реальной клинической практике у больных ИБС, перенесших стентирование коронарных артерий. Рутинное использование оптической агрегатометрии на фоне ДАТ может выявить пациентов с повышенным риском тромботических событий в послеоперационном периоде и рассмотреть у них назначение альтернативной антитромбоцитарной терапии.

В крупном рандомизированном исследовании TAILOR-PCI [39] была проанализирована целесообразность назначения генотип-ориентированной антитромбоцитарной терапии. Половина пациентов получали клопидогрел, остальным пациентам проведено генотипирование на месте. Участникам, которые имели один из двух аллелей потери функции *CYP2C19*, связанных с изменением метаболизма клопидогрела, был назначен тикагре-

лор или прасугрел при непереносимости тикагре-лора. Часть пациентов, не являвшихся носителями данных аллелей, принимали клопидогрел. В результате в группе пациентов, получавших терапию на основе генотипа, на 34% реже встречались неблагоприятные сердечно-сосудистые события, однако это не было статистически значимым. Но наиболее выраженный эффект был отмечен в первые 3 мес. после проведенного ЧКВ, а по истечении 12 мес. пациенты в группе приема тикагре-лора чаще переставали принимать данный препарат, чем в группе клопидогрела. При этом было показано, что пациенты — носители одного из аллелей потери функции метаболизма клопидогрела имели более высокий риск ишемических событий при приеме клопидогрела, в то время как тикагре-лор и прасугрел снижали риск их развития. Таким образом, авторы заключают, что назначение антитромботической терапии на основе генотипа не приводило к значительному снижению кардиоваскулярных событий, при этом пациенту с геном потери функции рекомендуется назначать тикагре-лор или прасугрел.

Изучалось наличие связи между резистентностью к клопидогрелу и рецептором фактора роста сосудистого эндотелия 2 типа (*VEGFR-2*). Пациенты были разделены на две группы: чувствительные и резистентные к клопидогрелу. Исследовалась ассоциация полиморфизма *rs1870377 VEGFR-2*. Наличие гетерозиготного полиморфизма было ассоциировано с резистентностью к клопидогрелу (ОШ 2,25, 95% ДИ 1,31–3,87,  $p=0,003$ ), так же как и наличие гомозиготного полиморфизма (ОШ 3,82, 95% ДИ 1,30–11,18,  $p<0,001$ ) с учетом таких факторов, как индекс массы тела, курение, сахарный диабет, артериальная гипертония, возраст и пол [40]. Исследование ограничено тем, что проводилось в одной этнической группе, поэтому потребуются более крупный анализ с включением пациентов разных национальностей.

В России также проводились фармакогенетические исследования клопидогрела. Один из метаанализов [41] показал, что носители полиморфизма *CYP2C19\*2* имели более высокий риск развития сердечно-сосудистых осложнений.

Небольшое исследование [42] в Китае показало корреляцию между уровнем экспрессии мРНК-26а на тромбоцитах с их повышенной активностью и последующим возможным развитием неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов после ЧКВ. Авторы полагают, что тесты для определения уровня экспрессии данного вещества могут помочь в ранней диагностике и прогнозировании развития резистентности к клопидогрелу. Однако выборка пациентов была небольшой, и вопрос требует дальнейшего изучения. Еще одно исследование [43] было посвящено изучению связи между экспрессией различных мРНК и резистентностью к клопидогрелу. У пациентов, находившихся на ДАТ, была проведена оценка функции тромбоцитов с помощью анализатора VerifyNow, измерена концентрация клопидогрела и его активных метаболитов, а также профили экспрессии тромбоцитарной мРНК. В результате не было выявлено корреляционной связи между функциональной активностью тромбоцитов и концентрацией клопидогрела. Однако установлено, что такие мРНК, как мРНК-142–3р, мРНК-24–3р и мРНК-411–3р, могут быть маркерами развития резистентности к клопидогрелу.

Y.C. Chen et al. [44] изучали отсутствие ответа на ДАТ в целом у пациентов со стабильной ИБС. Авторы устано-

вили наличие корреляции между выраженностью экспрессии мРНК *365-3p* и адекватным ответом на ДАТ, т. е., по результатам исследования, степень экспрессии мРНК показывает ответ пациента на терапию.

Помимо генетических полиморфизмов изучалось влияние метилирования ДНК гена *CYP2C19* на развитие ишемических событий после проведения ЧКВ у пациентов с ИМ с подъемом сегмента ST [45]. Исследование показало, что наличие данного феномена коррелирует с низким уровнем коронарного кровотока по шкале TIMI. Но авторы отмечают также важность эпигенетических факторов развития сердечно-сосудистой патологии и наличие связи с сахарным диабетом, уровнем кровотока до проведения реваскуляризации по шкале TIMI, равным 1, классом острой сердечной недостаточности по Killip выше I и более 3 ч с момента развития острого ИМ с подъемом сегмента ST. Кроме того, изучались полиморфизмы гена *PON1* — промоторной ДНК параоксаназы, фермента, который препятствует окислению липидов. Ранее была опровергнута гипотеза, что у носителей гомозиготы по *PON1* выше риск тромбоза стента [46]. Тогда исследователи [47] стали искать эпигенетические факторы. Была исследована связь между метилированием промоторной ДНК параоксаназы 1 (*PON1*) и резистентностью к клопидогрелу. У пациентов с дислипидемией установлены более высокие уровни метилирования *SpG4* и низкий ответ на клопидогрел (случаи по сравнению с контролем (%):  $51,500 \pm 14,742$  против  $43,308 \pm 10,891$ ,  $p=0,036$ ). Таким образом, метилирование *SpG4* в промоторе *PON1* может приводить к низкой экспрессии мРНК *PON1*, что, возможно, является фактором риска развития резистентности к клопидогрелу у пациентов с дислипидемией.

### МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ РЕЗИСТЕНТНОСТИ К КЛОПИДОГРЕЛУ

Установлено, что метаболизм тромбоцитов у больных ИБС независимо от чувствительности к клопидогрелу характеризуется снижением активности анаэробной энергетики, глутатионзависимой антиоксидантной системы, а также реакций, осуществляющих перенос продуктов липидного катаболизма на гликолиз и НАДФН-зависимый отток субстратов с цикла лимонной кислоты на аминокислотный обмен. Метаболическими особенностями тромбоцитов, характеризующими состояние резистентности к клопидогрелу, являются низкая активность ключевой реакции пентозофосфатного цикла, отражающей состояние пластического обмена и субстратного потока по циклу трикарбоновых кислот, определяющего интенсивность аэробной энергетики. Только у чувствительных к клопидогрелу больных ИБС в тромбоцитах повышается активность НАДФ-зависимой малатдегидрогеназы (ключевой реакции липидного анаболизма) [48].

Также получены данные [49] о возможном маркере резистентности к клопидогрелу — триметиламин-N-оксиде (ТМАО), который участвует в активации тромбоцитов и увеличивает риск тромбозов. ТМАО — вещество, вырабатываемое рядом бактерий в кишечнике. В клинических исследованиях [49, 50] установлено, что ТМАО может способствовать развитию неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и отмечается дозозависимый эффект. Увеличение концентрации ТМАО на каждые 10 мкмоль/л может приводить к росту смертности от всех причин на 7,6%. Кроме того, на этапе лабораторных исследований [51] на мы-

шах было показано, что ТМАО ускоряет развитие ИБС, повышает реактивность тромбоцитов и риск тромбоза. ТМАО может снижать ингибирующее воздействие клопидогрела на тромбоциты и способствовать развитию резистентности к клопидогрелу.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Недостаточный ответ тромбоцитов на антитромбоцитарную терапию остается серьезной проблемой при проведении первичной и вторичной профилактики у пациентов с ИБС. Причины резистентности многообразны и могут иметь генетическую или приобретенную природу и характеризуются изменением метаболизма тромбоцитов, их рецепторной активности, причем приобретенная резистентность нередко носит транзиторный характер. На чувствительность к антитромбоцитарным препаратам может влиять оперативное вмешательство на сердце с искусственным кровообращением, различные клинико-лабораторные факторы, при устранении которых возвращается чувствительность к антитромбоцитарным препаратам и повышается эффективность лечения. Необходимо более детальное изучение механизмов развития резистентности тромбоцитов к АСК и клопидогрелу. Дальнейшая разработка клинико-лабораторной диагностики данного феномена и поиск новых маркеров развития резистентности к антитромбоцитарным препаратам позволят применять оптимальную персонализированную терапию.

### Литература

1. Canadian Cooperative Study Group. A randomized trial of aspirin and sulfapyrazone in threatened stroke. *N Engl J Med.* 1978;299(2):53–59. DOI: 10.1056/NEJM197807132990201.
2. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy—II: 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.
3. 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. DOI: 10.1136/bmj.324.7329.71.
4. Fuster V., Sweeny J.M. Aspirin: a historical and contemporary therapeutic overview. *Circulation.* 2011;123(7):768–778. DOI: 1161/CIRCULATIONAHA.110.963843.
5. Snoop J.D., Hovens M.M., Eikenboom J.C. et al. Association of laboratory-defined aspirin resistance with a higher risk of recurrent cardiovascular events: a systematic review and metaanalysis. *Arch Intern Med.* 2007;167(15):1593–1599. DOI: 10.1001/archinte.167.15.1593.
6. Пучиньян Н.Ф., Фурман Н.Ф., Долотовская П.В., Малинова Л.И. Высокая остаточная реактивность тромбоцитов на фоне двойной антиагрегантной терапии, выявленная методом оптической агрегометрии, и частота развития атеротромботических осложнений после стентирования коронарных артерий у больных ишемической болезнью сердца в реальной клинической практике. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2016;12(4):385–390. [Puchinyan N.F., Furman N.V., Dolotovskaya P.V., Malinova L.L. High residual platelet reactivity during dual antiplatelet therapy, found by optical aggregometry and the rate of atherothrombotic complications after coronary artery stenting in patients with ischemic heart disease in clinical practice. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2016;12(4):385–390 (in Russ.)]. DOI: 10.20996/1819-6446-2016-12-4-385-390.
7. Kukula K., Klopotoski M., Kunicki P. et al. Platelet aggregation and the risk of stent thrombosis or bleeding in elective percutaneous coronary intervention patients. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2017;28(5):383–388. DOI: 10.1097/MBC.0000000000000614.
8. Gremmel T., Michelson A.D., Frelinger A.L., Bhatt D.L. Novel aspects of antiplatelet therapy in cardiovascular disease. *Res Pract Thromb Haemost.* 2018;2(3):439–449. DOI: 10.1002/rth2.12115.
9. Мартынов А.И., Акатова Е.В., Урлаева И.В., Николин О.П. Актуальные вопросы клинической фармакологии: истинная резистентность и псевдорезистентность к аспирину. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2013;9(3):301–305. [Martynov A.I., Akatova E.V., Urlyayeva I.V., Nicolin O.P. True resistance and pseudoresistance to aspirin. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2013;9(3):301–305 (in Russ.)]. DOI: 10.20996/1819-6446-2013-9-3-301-305.
10. Campbell C.L., Steinhubl S.R. Variability in response to aspirin: do we understand the clinical relevance? *Journal of Thrombosis and Haemostasis.* 2005;3(4):665–669. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2005.01119.

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>