

Н.С. Фролова, ... Резистентность к аспирину у больных с ОКС...

## Резистентность к аспирину у больных с острым коронарным синдромом. Часть 2

Н.С. Фролова\*<sup>1</sup>, Р.М. Шахнович<sup>1</sup>, Е.М. Казначеева<sup>1</sup>, О.В. Сироткина<sup>2</sup>,  
А.Б. Добровольский<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Институт клинической кардиологии им. А.Л.Мясникова ФГУ РКНПК Росмедтехнологии. Москва, Россия; <sup>2</sup>Петербургский институт ядерной физики им. Б.П.Константинова РАН. Санкт-Петербург, Россия

## Aspirin resistance in patients with acute coronary syndrome. Part 2

N.S. Frolova\*<sup>1</sup>, R.M. Shakhnovich<sup>1</sup>, E.M. Kaznacheeva<sup>1</sup>, O.V. Sirotkina<sup>2</sup>, A.B. Dobrovolsky<sup>1</sup>

<sup>1</sup>A.L. Myasnikov Research Institute of Clinical Cardiology, Russian Cardiology Scientific and Clinical Complex. Moscow, Russia; <sup>2</sup>B.P. Konstantinov St. Petersburg Institute of Nuclear Physics, Russian Academy of Science. St. Petersburg, Russia

**Цель.** Определить частоту развития резистентности к аспирину у больных с острым коронарным синдромом (ОКС), клинические особенности, возможности преодоления и влияние на прогноз.

**Материал и методы.** Включены 100 больных с ОКС, лечившихся аспирином. В качестве критерия резистентности использован уровень агрегации тромбоцитов (АТ) с арахидоновой кислотой  $\geq 20\%$  на 7 сут. терапии аспирином. Дополнительно был исследован метаболит тромбоксана А<sub>2</sub> (ТхА<sub>2</sub>) – 11 дегидро тромбоксан В<sub>2</sub> (11ДГТхВ<sub>2</sub>), а также маркеры воспаления, генетические полиморфизмы: гены субъединицы IIIa – Leu33Pro и циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2).

**Результаты.** Резистентность выявлена в 11 % случаев у больных с ОКС, принимавших аспирин в стандартной дозе 100 мг/сут. Большинство относилось к группе ОКС с подъемом сегмента ST (ОКСпST). У всех больных наблюдался фармакокинетический тип резистентности. Уровень 11ДГТхВ<sub>2</sub> был выше исходно в группе ОКС, снижался на фоне терапии аспирином. 11ДГТхВ<sub>2</sub> был выше в группе ОКСпST, чем в группе ОКС без подъема ST (ОКСбпST). Чаще наблюдался истинный тип резистентности, когда на фоне высокого уровня АТ отмечалась высокая концентрация 11ДГТхВ<sub>2</sub>. Прогноз у больных с уровнем метаболита > 438 нг/ммоль креатинина был достоверно хуже, чем у больных с низкими значениями показателя. При изучении маркеров воспаления у резистентных больных уровни интерлейкина 6 (IL-6), IL-10 и С-реактивного белка (СРБ) были достоверно выше исходно и в других точках наблюдения, чем у чувствительных. Отсутствовала достоверная связь между полиморфизмами Leu33Pro и A842G и резистентностью к аспирину, A842G встречался чаще у резистентных больных.

**Заключение.** У резистентных больных отмечен повышенный уровень метаболита ТхА<sub>2</sub> (истинный тип). У больных с ОКС и высоким уровнем 11ДГТхВ<sub>2</sub> прогноз был хуже. Резистентность к аспирину связана с активацией воспалительного процесса. Связь между развитием резистентности и наличием изученных генетических полиморфизмов отсутствовала.

**Ключевые слова:** ацетилсалициловая кислота; резистентность к аспирину; острый коронарный синдром; агрегация тромбоцитов; маркеры воспаления; генетические полиморфизмы.

**Aim.** In patients with acute coronary syndrome (ACS), to investigate the prevalence of aspirin resistance, its clinical features, prognostic effects, and potential correction.

**Material and methods.** The study included 100 ACS patients receiving aspirin. Aspirin resistance was diagnosed if at Day 7 of aspirin therapy, the level of platelet aggregation (PLA) with arachidonic acid was  $\geq 20\%$ . In addition, a thromboxane A<sub>2</sub> (TxA<sub>2</sub>) metabolite – 11-dehydro-thromboxane B<sub>2</sub> (11DHTxB<sub>2</sub>), as well as inflammation markers and genetic polymorphisms (sub-unit IIIa – Leu33Pro and cyclooxygenase-2 (COG) genes) were studied.

**Results.** Aspirin resistance was diagnosed in 11% of ACS patients, receiving aspirin in a standard dose of 100 mg/d. The majority of aspirin-resistant patients had ACS with ST segment elevation (STE-ACS). In all aspirin-resistant

© Коллектив авторов, 2010  
e-mail: Frolik78@mail.ru  
Тел. +7-916-234-72-49

[\*Фролова Н.С. (\*контактное лицо) – врач палаты интенсивной терапии, <sup>1</sup>Шахнович Р.М. – с.н.с. отдела неотложной кардиологии, <sup>1</sup>Казначеева Е.М. – с.н.с. лаборатории иммунологии, <sup>2</sup>Сироткина О.В. – с.н.с. лаборатории молекулярной генетики человека, <sup>1</sup>Добровольский А.Б. – в.н.с. лаборатории клинических проблем атеротромбоза].

individuals, the resistance was pharmacokinetic. The level of 11DHTxB<sub>2</sub>, increased at baseline in ACS patients and especially in those with STE-ACS, was reduced during aspirin therapy. The combination of high PLA and high 11DHTxB<sub>2</sub> levels was typically associated with true aspirin resistance. In patients with metabolite levels >438 ng/mmol creatinine, prognosis was significantly worse than in those with lower levels of this parameter. In aspirin-resistant patients, the levels of interleukin-6 (IL-6), IL-10, and C-reactive protein (CRP) at baseline and throughout the study were significantly higher than in aspirin-sensitive subjects. There was no significant association between aspirin resistance and Leu33Pro or A842G polymorphisms, while A842G polymorphism was more common in aspirin-resistant patients.

**Conclusion.** In aspirin-resistant patients, the level of TxA<sub>2</sub> metabolite is increased (true resistance). In ACS individuals with high levels of 11DHTxB<sub>2</sub>, the prognosis was worse. Aspirin resistance could be linked to inflammation activation. There was no consistent association between aspirin resistance and studied genetic polymorphisms.

**Key words:** Acetylsalicylic acid, aspirin resistance, acute coronary syndrome, platelet aggregation, inflammation markers, genetic polymorphisms.

В предыдущем номере журнала были опубликованы данные по резистентности к ацетилсалициловой кислоте (АСК) – аспирину у больных с острым коронарным синдромом (ОКС), клиническая характеристика резистентных больных, типы резистентности, встречающиеся в данной группе (гр.). Была показана нецелесообразность увеличения дозы аспирина в качестве метода лечения резистентности [1]. Во второй части статьи будут опубликованы данные по маркерам воспаления и генетические аспекты исследования.

## Материал и методы

Исследование агрегации тромбоцитов (АТ) проводилось всем больным исходно, через 7 сут., через 30 сут., а также через 6–8 мес. с момента госпитализации. Уровень оптической АТ измерялся на двухканальном лазерном анализаторе LA 230 НПФ “Биола”, в качестве индуктора использовалась арахидоновая кислота (АК) в концентрации 0,5 мг/дл.

Критерием резистентности к АСК считали уровень АТ ≥ 20 % на фоне приема препарата. Данный критерий выработан Gum P, et al. (2003) и широко используется многими исследователями [2].

Для определения уровня 11 дегидро тромбоксана В<sub>2</sub> (11ДГТxB<sub>2</sub>) образцы мочи собирали при поступлении, а также утреннюю порцию мочи на 7 сут., 30 сут. и через 6–8 мес. наблюдения. Мочу помещали в пробирки с консервантом (индометацин 250 мкг) и замораживали при температуре -60°C для серийных определений. После размораживания образцы центрифугировали при комнатной температуре при 10000 g в течение 10 минут. Для определения 11ДГТxB<sub>2</sub> были использованы коммерческие наборы производства “Neogen”. Результаты представлялись в виде соотношения 11ДГТxB<sub>2</sub>/креатинин (Кр) (нг/ммоль).

Иммунологические исследования выполняли в лаборатории клинической иммунологии РКНПК (руководитель – проф. Масенко В.П.) Для определения уровня интерлейкина 6 (IL-6), IL-10 использовали иммуноферментные наборы фирмы BenderMedSystems (BMS) в соответствии в инструкции изготовителя. Принцип метода заключается в определении “свободных” форм человеческих цитокинов в сыворотке методом иммуносорбции (метод ELISA). Количественное определение С-реактивного белка (СРБ) проводилось иммунофермен-

тным методом с использованием набора “Cytoimmune Science” (норма < 2,5–3 мг/л).

Генетический анализ А-842G ЦОГ-1 и Leu33Pro рецептора GPIIb осуществляли методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с последующим рестрикционным анализом с использованием эндонуклеаз PstI, MnlI, ScaI и MspI как описано в более ранних работах [3–5]. Дезоксирибонуклеиновую кислоту (ДНК) для генетического исследования выделяли из цельной венозной крови, забранной в пробирку с ЭДТА, стандартным фенол-хлороформным методом. Для визуализации результатов продукты рестрикционного анализа подвергали электрофоретическому разделению в полиакриламидном геле соответствующей концентрации, окрашивали бромистым этидием и наблюдали в УФ-свете.

Наблюдение за больными осуществлялось в течение года.

При статистической обработке результатов использовали пакеты прикладных статистических программ STATISTICA v 6.0 для каждой из непрерывных величин приведены в таблицах либо среднее (М) и стандартное отклонение (σ), либо медиана и квартили распределения. При сравнении гр. в зависимости от типа распределений анализируемых показателей использованы t-критерий Стьюдента или U-критерий Манна-Уитни. Для анализа таблиц сопряженности 2x2 применялся двусторонний точный критерий Фишера. С использованием бинарной логистической регрессионной модели вычисляли отношение шансов (ОШ) и его доверительные интервалы (ДИ). Значимость регрессии (p) оценивали с помощью метода максимального правдоподобия. Кривые выживаемости Каплана-Мейера оценивались по отсутствию конечных точек в течение периода наблюдения.

## Результаты

### Метаболит ТxA<sub>2</sub> – 11ДГТxB<sub>2</sub>

У больных с ОКС наблюдалась достоверная динамика уровня 11ДГТxB<sub>2</sub> в моче между первыми и 7 сут. наблюдения: 610 и 438 нг/ммоль Кр, соответственно (p<0,01). В дальнейшем существенных изменений показателей не отмечено (рисунок 1).

Исходно уровень метаболита ТxA<sub>2</sub> был выше в гр. больных с ОКС с подъемом сегмента ST (ОКСпST), чем в гр. ОКС без подъема ST (ОКСбпST): 935 нг/ммоль Кр vs 501 нг/ммоль Кр (p=0,04). В дру-

Таблица 1

## Маркеры воспаления у больных с ОКС

Маркеры		ОКСпСТ	ОКСбпСТ	p
IL-6, пг/мл	– исходно	11,1±10,1	3,03±3,4	<0,001
	– 7 сут.	7,3±4,38	2,9±3,3	<0,001
	– 30 сут.	4,6±2,7	3,08±2,7	0,80
	– 6-8 мес.	4,6±3,8	3,3±3,4	0,69
IL-10, пг/мл	– исходно	16,5±8,8	5,06±5,4	0,003
	– 7 сут.	3,8±2,2	4,2±3,9	0,8
	– 30 сут.	4,03±3,4	3,8±3,3	0,8
	– 6-8 мес.	2,9±1,2	4,9±4,4	0,3
СРБ, мг/л	– исходно	6,87±7,8	2,31±1,71	<0,001
	– 7 сут.	11,9±2,6	6,61±6,2	0,02
	– 30 сут.	3,7±3,9	2,09±0,15	0,5
	– 6-8 мес.	2,05±2,4	3,39±2,29	0,5

гих точках достоверные различия между двумя группами отсутствовали.

В настоящее время не определено значение уровня метаболита, являющееся критерием диагностики резистентности к аспирину. Считали, что уровень 11ДГТхВ<sub>2</sub> у больных с ОКС выше медианы этого показателя, которая равнялась во второй точке 438 нг/ммоль Кр, отражал недостаточное подавление синтеза Тх аспирином на 7 сут.

При сопоставлении результатов по АТ с АК с данными по 11ДГТхВ<sub>2</sub>, оказалось, что у 8 из 10 (80 %) резистентных к АСК больных наблюдался высокий уровень метаболита, что свидетельствует об истинном типе резистентности. И только у 2 больных (20 %) был ложный тип резистентности к аспирину, когда, несмотря на отсутствие подавления АТ, уровень метаболита Тх снижался (p=0,02).

У больных с ОКС в гр. с повышенным уровнем метаболита отмечался достоверно больший процент неблагоприятных событий – 37 %, тогда как в гр. с низким уровнем метаболита только в 19 % случаев (p=0,04). Та же тенденция сохраняется в гр. с ОКСпСТ и ОКСбпСТ, но различия не достигают достоверности.

На рисунке 2 приведены кривые выживаемости у больных с уровнем метаболита Тх > и < 438 нг/ммоль Кр. Кривые расходятся к 200 сут. наблюдения, различия достоверны и сохраняются до конца периода наблюдения.

**Маркеры воспаления**

В гр. ОКС IL-6 исходно составил 6,2±1,8 пг/мл, через 7 сут. – 4,7±4,2 пг/мл, через 30 сут. 3,9±2,8 пг/мл и в конце периода наблюдения 4,0±3,5 пг/мл. Достоверные различия отсутствовали. Уровень IL-6 исходно и через нед. был достоверно выше в гр. ОКСпСТ по сравнению с гр. ОКСбпСТ: 11,1±10,1 пг/мл vs 3,03±3,0 пг/мл исходно и 7,3±4,38 пг/мл vs 2,9±2,3 пг/мл (p<0,001).

IL-10 у больных с ОКС исходно составил 9,6±4,1 пг/мл, затем к 7 сут. – 4,1±2,8 пг/мл (p<0,05), к 30 сут. – 3,9±3,4 пг/мл и в конце периода наблюдения – 3,8±3,2 пг/мл. Этот маркер исходно был

достоверно выше в гр. ОКСпСТ по сравнению с гр. ОКСбпСТ: 16,5 пг/мл vs 5,08 пг/мл (p=0,03). В остальных точках существенных различий между двумя гр. не обнаружено.

СРБ при поступлении в гр. ОКС был 5,5±4,8 мг/л, к 7 сут. его уровень достоверно повышался – 10,3±9,6 мг/л, к концу месяца его содержание снижалось до нормальных значений 3,4±3,2 мг/л, а концу периода наблюдения стал 2,9±2,3 мг/л. СРБ исходно был выше в гр. ОКСпСТ,



Рис. 1 Уровень метаболита ТхА2.

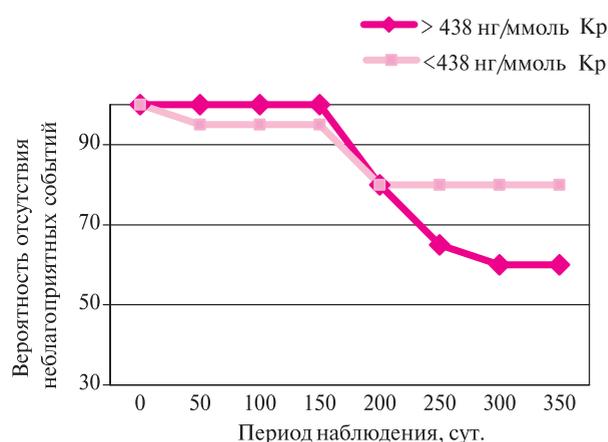


Рис. 2 Вероятность отсутствия неблагоприятных событий у больных с высоким и низким уровнем метаболита.

Таблица 2

Маркеры воспаления у резистентных и чувствительных к аспирину больных

Маркеры		R+	R-	p
IL-6	– исходно	10,4±6,3	5,67±5,9	0,015
	– 7 сут.	7,3±3,9	4,4±4,32	0,011
	– 30 сут.	6,29±3,06	55±4,3	0,03
	– 6-8 мес.	5,66±4,4	3,58±3,5	0,09
IL-10	– исходно	24,05±8,6	7,74±9,68	<0,001
	– 7 сут.	3,89±1,7	4,1±4,3	0,9
	– 30 сут.	6,13±6,1	3,6±2,76	0,006
	– 6-8 мес.	3,27±0,62	3,85±3,8	0,9
СРБ	– исходно	11,8±11,04	4,64±4,8	0,001
	– 7 сут.	15,34±13,4	9,2±8,3	0,05
	– 30 сут.	2,64±2,6	3,7±3,01	0,7
	– 6-8 мес.	0,99±0,68	2,9±2,6	0,04

Таблица 3

Частота распространения полиморфизма LeuPro/ProPro у резистентных к аспирину больных

	LeuLeu	LeuPro/ProPro
Резистентные к аспирину	8 (73 %)	3 (27 %)
Чувствительные к аспирину	62 (70 %)	27 (30 %)

Таблица 4

Частота распространения полиморфного варианта A842G у резистентных и чувствительных больных к аспирину

	AA	AG
Чувствительные к аспирину	82 (92 %)	7 (8 %)
Резистентные к аспирину	9 (82 %)	2 (18 %)

чем у больных ОКСбпСТ: 6,87±6,8 мг/л vs 2,31±1,71 мг/л (p<0,001), а также через неделю лечения: 11,9±2,6 мг/л vs 6,61±6,2 мг/л (p=0,02). В остальных точках различий между двумя гр. не обнаружено (таблица 1).

При изучении содержания маркеров у резистентных к аспирину больных, оказалось, что уровень IL-6 был достоверно выше исходно и во всех остальных точках наблюдения, чем у чувствительных пациентов. Исходные показатели IL-6 у резистентных и чувствительных к АСК больных составили 10,4±6,3 пг/мл vs 5,67±5,9 пг/мл (p=0,015). Через нед. уровень IL-6 был 7,3±3,9 пг/мл vs 4,4±4,3 пг/мл (p=0,01). Через 30 сут. показатели также достоверно различались: 6,3±3,06 пг/мл vs 3,55±4,3 пг/мл. К концу периода наблюдения сохранялась аналогичная тенденция, но отличия оказались недостоверными: 5,66±4,4 пг/мл vs 3,68±3,5 пг/мл.

IL-10 также был выше у резистентных к аспирину больных в первой точке, чем у чувствительных: 24,05±8,6 пг/мл vs 7,74±9,68 пг/мл (p<0,001). На 30 сут. содержание данного маркера также было выше у резистентных больных, причем различия статистически значимы: 6,13±6,1 пг/мл vs 3,6±2,76 пг/мл. В остальных точках две гр. по данному показателю существенно не различались.

Та же тенденция отмечена в отношении СРБ: исходно и через 7 сут. приема аспирина этот показатель был достоверно выше в гр. резистентных боль-

ных по сравнению с гр. чувствительных. Данные по маркерам воспаления представлены в таблице 2.

#### Генетический анализ

В работе был изучен полиморфизм гена субъединицы IIIa рецептора IIb/IIIa – Leu33Pro, заключающийся в моноаминокислотной замене лейцина на пролин в положении 33, также известный как P1<sup>A1</sup>/P1<sup>A2</sup>, а также полиморфизм гена циклооксигеназы (ЦОГ) – 1 A-842G.

#### Полиморфизм гена гликопротеина (ГП) IIIa – Leu33Pro GPIIIa

Тип LeuLeu (дикий или исходный вариант) встречался у 30 больных (61 %) с ОКСбпСТ и у 40 (78 %) с ОКСпСТ. В 39 % случаев имели место полиморфные варианты LeuPro или ProPro у больных с ОКСбпСТ и в 23 % случаев у больных с ОКСпСТ, причем эти различия статистически значимы (p=0,05). Изучаемые полиморфизмы не связаны с развитием резистентности к аспирину (таблица 3). Не обнаружены значимые корреляции между наличием этих полиморфизмов и АТ с различными индукторами.

#### Полиморфизм гена циклооксигеназы (ЦОГ) 1 типа

Изучали мононуклеотидную замену А (аденин) на G (гуанин) в положении 842 гена ЦОГ 1 типа – фермента, который является основной точкой приложения действия АСК. Оказалось, что дикий или исходный вариант AA встречался в 100 % случаев у больных с ОКСбпСТ и в 82 % случаев у больных

с ОКСпСТ. Полиморфный вариант AG встречался в 18 % случаев у больных с ОКСпСТ. У больных с ОКСбпСТ варианты AG отсутствовали ( $p=0,003$ ).

В работе не отмечено достоверного влияния этого полиморфизма на развитие резистентности к аспирину, однако полиморфный вариант встречался чаще в гр. резистентных больных: 18 % vs 8 % чувствительных ( $p=0,3$ ) (таблица 4).

Отдельно изучалась взаимосвязь между уровнем АТ с различными индукторами – АК, аденозиндифосфатом (АДФ), и генетическими полиморфизмами. Выявлена слабая положительная корреляция между АДФ-индуцированной АТ и наличием полиморфизма A842G: коэффициент корреляции Спирмена  $r=0,23$  ( $p<0,05$ ).

Прогноз у больных с ОКСпСТ, имевших полиморфный вариант AG, был несколько хуже, чем у больных с диким типом, однако данные не достигали статистической значимости ( $p=0,3$ ).

## Обсуждение

В настоящее время активно обсуждаются критерии резистентности к АСК, стандартизации методов ее выявления, необходимости рутинного исследования функции тромбоцитов у кардиологических больных на фоне антиагрегантной терапии, возможности преодоления резистентности к аспирину. По данным литературы частота выявления резистентности к аспирину составляет от 5 % до 56 % [1,2,6,7].

В качестве дополнительного метода изучения резистентности к аспирину использовано определение уровня метаболита  $TxA_2$ , 11ДГТxB<sub>2</sub>. Уровень метаболита  $TxA_2$  в настоящей работе оказался значительно выше (медиана во второй точке составила 438 нг/ммоль Кр), чем результаты приведенные [8] (максимальный уровень 95 нг/ммоль Кр), что может быть связано с методическими различиями (образцы мочи замораживались и хранились с консервантом, тогда как в оригинальной работе тесты производились сразу же). Исходно отмечалось более высокое содержание данного метаболита у всех больных. На фоне терапии АСК происходило достоверное снижение уровня 11ДГТxB<sub>2</sub>. В гр. больных с ОКСпСТ этот показатель был выше, чем в гр. ОКСбпСТ. Более высокие цифры отражают процесс массивного тромбообразования. Дальнейшее снижение показателя на фоне терапии аспирином говорит о подавлении синтеза  $TxA_2$ . По-видимому, по уровню метаболита можно судить о резистентности к аспирину. Чем выше этот показатель, тем менее эффективна АСК. Следует отметить, что у большинства больных с ОКС в исследовании наблюдался истинный тип резистентности к аспирину: у 8 из 10 резистентных больных на фоне недостаточного подавления уровня АТ наблюдался повышенный уровень метаболита  $TxA_2$ . Существует мало работ, сочетающих несколько видов контроля эффективности

аспирина: контроль за функцией тромбоцитов осуществлялся при помощи метода PFA-100, дополнительно определялся метаболит  $TxA_2$  в моче. Было показано, что на фоне достаточного снижения АТ уровень метаболита оставался высоким [9].

Сохраняющийся высокий уровень метаболита связан с неблагоприятным прогнозом [8]. Аналогичные результаты были получены в настоящей работе, причем различия были достоверными.

В качестве возможных причин возникновения резистентности к АСК рассматривали активацию процесса воспаления, а также ряд генетических полиморфизмов.

Оказалось, что IL-6, IL-10 и СРБ были достоверно выше в гр. резистентных к аспирину больных. Существует небольшое количество работ, посвященных этом вопросу. Было отмечено, что повышенный уровень СРБ связан с возникновением резистентности к аспирину [10]; показано, что назначение низких доз аспирина не влияет на уровень СРБ и IL-6, однако в это исследование были включены здоровые добровольцы, у которых не наблюдалось значительного повышения воспалительных маркеров [11]; отмечено, что у больных ишемической болезнью мозга, резистентных к аспирину, уровень IL-6 был достоверно выше, чем у чувствительных больных [12]. Связь развития резистентности к АСК и повышения уровня маркеров воспаления объяснима: в состояниях, ассоциированных с активацией воспалительного процесса, нетромбоцитарные источники  $TxA_2$  (например, моноциты, макрофаги, эндотелиальные клетки) и активация ЦОГ-2 могут вести к неконтролируемому синтезу Тх. Такие альтернативные источники синтеза Тх активны при СД, гиперлипидемии (ГЛП), курении, сердечной недостаточности (СН) и ОКС.

Резистентность к аспирину не была связана с генетическими полиморфизмами Leu33Pro рецептора П<sub>1</sub>а или A842G ЦОГ-1. По этому вопросу в литературе противоречивая информация. В нескольких небольших работах было показано, что носители варианта Leu/Pro или Pro/Pro чаще бывают резистентными к АСК [13,15]. Однако есть работы, в которых связь резистентности к аспирину и этого полиморфизма недостоверна [14,16,17]. Другим возможным механизмом развития резистентности к аспирину являются различные полиморфизмы гена ЦОГ-1. В исследовании носители мутантного аллеля – 842G в 60 % случаев были резистентными к АСК [18]. Полностью противоположные результаты получены в другой работе: носители данного аллеля имели высокую чувствительность к аспирину [19]. В настоящей работе наблюдалась тенденция к более частому развитию резистентности к аспирину у носителей аллеля – 842G.

## Заключение

Показано, что резистентность к аспирину, выявляемая по уровню АТ, индуцированной АК, чаще встречается у больных с ОКСпСТ, чем у больных с ОКСбпСТ. У большинства резистентных к аспирину пациентов отмечен повышенный уровень метаболита ТхА<sub>2</sub>, что свидетельствует о ее истинном типе. У больных с ОКС с высоким уровнем 11ДГТхВ<sub>2</sub> был худший прогноз.

## Литература

1. Фролова Н.С., Шахнович Р.М., Казначеева Е.М., и др. Резистентность к аспирину у больных ОКС. Часть 1. Кардиоваск тер профил 2010; 6: 40-6.
2. Gum PA. Prospective, blinded determination of the natural history of th aspirin resistance among stable patients with cardiovascular disease. JACC 2003; 41: 961-5.
3. van Schaik R, de Wildt S, Brosens R, et al. The CYP3A4\*3 allele: Is it really rare? Clinical Chemistry 2001; 47: 1104-6.
4. Sirotkina O, Novikova A, Vavilova T. The new single nucleotide polymorphisms of ADP receptor P2Y12 gene affected platelet aggregation and myocardial infarction development were found in Russia. J Thromb Haemost 2005; 3(Suppl 1): P0980.
5. Newman PJ, Derbes RS, Aster RH. The human platelet alloantigens, PIA1 and PIA2, are associated with a leucine33/proline33 amino acid polymorphism in membrane glycoprotein IIIa, and are distinguishable by DNA typing. J Clin Invest 1989; 83: 1778-87.
6. Tarjan J. The rate of ASA non – responders among patients hospitalized for acute coronary disease, previously undergoing secondary ASA prophylaxis. Orv Hetil 1999; 240(42): 2334-43.
7. Chen W-H, Lee P-Y, William Ng, et al. Aspirin resistance is associated with high incidence of myonecrosis after non-urgent percutaneous coronary intervention despite clopidogrel pretreatment. JACC 2004; 43: 1122-6.
8. Eikelboom JW, Hirsh J, Weitz JI, et al. Aspirin-resistant thromboxan biosynthesis and the risk of myocardial infarction, stroke, or cardiovascular death in patients at high risk for cardiovascular events. Circulation 2002; 105: 1650-5.
9. Andersen K., Hurlen M, Arnesen H, et al. Aspirin non-responsiveness as measured by PFA-100 in patients with coronary artery disease. Thromb Research 2002; 108: 37-42.
10. Kahraman G, Sanin T, Killic T, et al. The frequency of aspirin resistance and its risk factors in patients with metabolic syndrome. Intern J Cardiol 2007; 115(3): 391-6.
11. Feldman, Ishwarlal J, Sridevi D, et al. Effects of low-dose aspirin on serum C-reactive protein and thromboxane B<sub>2</sub> concentrations: a placebo-controlled study using a highly sensitive C-reactive protein assay. JACC 2001; 37: 2036-41.
12. Englyst NA. Aspirin resistance is more common in lacunar strokes than embolic strokes and is related to stroke severity. J Cerebral Blood Flow & Metabolism 2008; 28: 1196-203.
13. Szczeplik A, Undas A, Sanak M, et al. Relationship between bleeding time, aspirin and the PIA1/A2 polymorphism of platelet glycoprotein IIIa. Br J Haematol 2000; 110: 965-7.
14. Dropinski J, Musial J, Sanak M, et al. Antithrombotic effects of aspirin based on PLA1/A2 glycoprotein IIIa polymorphism in patients with coronary artery disease. Thromb Res 2007; 119: 301-3.
15. Papp E, Havasi V, Bene J, et al. Glycoprotein IIIA gene (PIA) polymorphism and aspirin resistance: is there any correlation? Ann Pharmacother 2005; 39: 1013-8.
16. Cooke GE, Bray PF, Hamlington JD, et al. PIA2 polymorphism and efficacy of aspirin. Lancet 1998; 351: 1253.
17. Michelson AD, Furman MI, Goldschmidt-Clermont P, et al. Platelet GP IIIa PI (A) polymorphisms display different sensitivities to agonists. Circulation 2000; 101: 1013-8.
18. Lepantalo A, Mikkelsson J, Resendiz JC, et al. Polymorphisms of COX-1 and GPVI associate with the antiplatelet effect of aspirin in coronary artery disease patients. Thromb Haemost 2006; 95: 253-9.
19. Halushka MK, Walker LP, Halushka PV. Genetic variation in cyclooxygenase 1: effects on response to aspirin. Clin Pharmacol Ther 2003; 73: 122-30.

Поступила 06/07-2010