

Оптимизация антиагрегантной терапии у больных ревматоидным артритом и ишемической болезнью сердца, получающих нестероидные противовоспалительные препараты

Т.В. Кропотина¹, Н.А. Морова², И.Л. Файль¹, С.С. Бунова²

¹Бюджетное учреждение здравоохранения Омской области «Омская областная клиническая больница»;
²ГОУ ВПО «Омская государственная медицинская академия»

¹Omsk Regional Clinical Hospital;
²Omsk State Medical Academy

Контакты: Татьяна Владимировна Кропотина
kropotina@list.ru

Contact: Tatyana Vladimirovna Kropotina
kropotina@list.ru

Поступила 28.09.11

Цель — изучить коагуляционный и сосудисто-тромбоцитарный гемостаз у больных ревматоидным артритом (РА) и ишемической болезнью сердца (ИБС) в зависимости от терапии различными нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) в сочетании с малыми дозами аспирина или без него.

Материал и методы. В исследование включено 58 больных (43 женщины и 15 мужчин) с достоверным диагнозом РА. Средний возраст пациентов составил 61,2 года, средняя длительность заболевания — 10 лет. Все пациенты получали терапию базисными противовоспалительными препаратами (БПВП) и НПВП. Все имели ИБС, 52 из 58 — артериальную гипертензию, 30 — некоронарный атеросклероз. У 18 сердечно-сосудистая патология была установлена впервые. Все принимали кардиологические препараты. У всех пациентов был исследован коагуляционный и сосудисто-тромбоцитарный гемостаз и проведено сравнение результатов в зависимости от принимаемого НПВП (диклофенак, теноксикам, нимесулид, мелоксикам). При выявлении гиперагрегации тромбоцитов 37 больным без предшествующей терапии антиагрегантами назначали аспирин в дозе 100 мг и исследовали агрегацию повторно на 7–8-й день терапии аспирином. Контрольную группу составили 26 здоровых мужчин (средний возраст 55 лет), не принимавших медикаменты.

Результаты. Активация коагуляционного звена гемостаза у больных РА и ИБС выявлена в 65,5% случаев. У 35 из 58 пациентов наблюдались признаки гиперкоагуляции. На фоне приема разных НПВП изменения коагуляционного гемостаза носили однонаправленный характер, статистически достоверных различий между группами выявлено не было. У пациентов, принимающих диклофенак, нимесулид, мелоксикам, выявлена активация сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза. В группе принимающих теноксикам отмечалась тенденция к снижению адреналин-индуцированной агрегации тромбоцитов (аспириноподобный эффект препарата), однако из-за малого числа наблюдений статистическая обработка не проводилась. Назначение аспирина пациентам, принимающим диклофенак, нимесулид, мелоксикам, привело к снижению агрегации тромбоцитов в подавляющем большинстве случаев, несмотря на прием НПВП. У 32,4% больных не получено адекватного ответа на аспирин.

Заключение. Пациентам, страдающим РА и ИБС, получающим НПВП, показано назначение аспирина. Антиагрегантную терапию необходимо назначать под контролем сосудисто-агрегационного гемостаза, так как в 1/3 случаев аспирин в этой группе был недостаточно эффективен.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, ишемическая болезнь сердца, нестероидные противовоспалительные препараты, агрегация тромбоцитов

OPTIMIZATION OF ANTIAGGREGANT THERAPY IN RHEUMATOID ARTHRITIS AND CORONARY HEART DISEASE PATIENTS RECEIVING NONSTEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY DRUGS

T.V. Kropotina¹, N.A. Morova², I.L. Fail¹, S.S. Bunova²

Objective: to study coagulative and vascular-thrombocytic hemostases in patients with rheumatoid arthritis (RA) and coronary heart disease (CHD) depending on therapy with different nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) alone and in combination with low-dose aspirin.

Subjects and methods. The trial enrolled 58 patients (43 women and 15 men) with a valid diagnosis of RA. The patients' mean age was 61.2 years; the disease duration averaged 10 years. All the patients received therapy with disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs) and NSAIDs. All had CHD; 52 of the 58 patients presented with arterial hypertension; 30 had noncoronary atherosclerosis. Cardiovascular diseases were first identified in 18 patients. All took heart medications. Coagulative and vascular-thrombocytic hemostases were studied in all the patients and the results were compared depending on the taken NSAID (diclofenac, tenoxicam, nimesulide, meloxicam). Thirty-seven patients who had not previously received antiaggregant therapy were given aspirin in a dose of 100 mg when they were found to have platelet hyperaggregation and aggregation was restudied on aspirin therapy days 7–8. A control group consisted of 26 healthy men (mean age 55 years) who received no medications.

Results. In patients with RA and CHD, activated coagulative hemostasis was identified in 65.5% of cases. The signs of hypercoagulation were observed in 35 of the 58 patients. When different NSAIDs were used, the coagulative hemostatic changes were unidirectional and no statistically significant differences were found between the groups. The patients taking diclofenac, nimesulide, or meloxicam were found to have activated vascular-thrombocytic hemostasis. Those receiving tenoxicam showed a tendency towards decreased adrenaline-induced platelet aggregation (the drug's aspirin-like effect); however, no statistical processing was made because of few cases. The use of aspirin in the patients taking diclofenac, nimesulide, or meloxicam resulted in lower platelet aggregation in the vast majority of cases despite NSAID intake. No adequate aspirin response was obtained in 32.4% of the patients.

Conclusion. Aspirin is indicated in RA and CHD patients receiving NSAIDs. Antiaggregant therapy should be used under control of vascular-thrombotic hemostasis as aspirin is insufficiently effective in one third of cases in this group.

Key words: rheumatoid arthritis, coronary heart disease, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, platelet aggregation

Одной из основных причин смертности при ревматоидном артрите (РА) являются сердечно-сосудистые катастрофы: инфаркт миокарда (ИМ), инсульт, внезапная сердечная смерть [1, 2]. Кардиоваскулярная патология при РА патогенетически связана с неконтролируемым системным воспалением, что подтверждается определенным сходством иммунопатологических сдвигов при РА и атеросклерозе [3]. Увеличение риска преждевременной смертности у пациентов с РА коррелирует с активностью воспалительного процесса, системными проявлениями, серопозитивностью по ревматоидному фактору (РФ) и гиперпродукцией антител к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) [4–7].

Сердечно-сосудистые осложнения (ССО), связанные с атеросклеротическим поражением сосудов, при РА имеют особенности, характеризующиеся множественным поражением коронарных артерий, ранними рецидивами острого коронарного синдрома, увеличением летальности после первого ИМ, высокой частотой бессимптомного ИМ, увеличением риска ИМ (в том числе бессимптомного) до развития клинических проявлений РА, связью с активностью воспаления (частое выявление внесуставных проявлений, стойкое увеличение СОЭ, уровня С-реактивного белка – СРБ – и других маркеров воспаления) [8, 9].

Сосудисто-тромбоцитарный и коагуляционный гемостаз у больных, страдающих атеросклерозом с различными клиническими проявлениями (стенокардия, инсульт, ИМ), изучен подробно [10, 11]. Сведения о состоянии коагуляционного и тромбоцитарного звеньев гемостаза у больных РА менее многочисленны, нередко противоречивы [12, 13]. Еще меньше данных о состоянии гемостаза у лиц, страдающих РА в сочетании с атеросклерозом. При этом представляет несомненный интерес оценка состояния гемостаза у больных РА и ИБС на фоне лечения базисными препаратами и нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП).

Целью нашего исследования явилось изучение коагуляционного и сосудисто-тромбоцитарного звеньев гемостаза у больных РА и ИБС в зависимости от терапии различными НПВП в сочетании с малыми дозами аспирина.

Материал и методы

Проведено обследование 58 пациентов (43 женщины и 15 мужчин) с достоверным диагнозом РА (согласно критериям Американской коллегии ревматологов 1987 г.) [14] и ИБС, находившихся на лечении в ревматологическом отделении БУЗ Омской области «Омская клиническая больница». Клиническое обследование больных проводилось по стандартам, рекомендованным Ассоциацией ревматологов России и Всероссийским научным обществом кардиологов [15, 16].

Характеристика пациентов, вошедших в исследование, представлена в табл. 1. Средний возраст пациентов составил 61,2 [54,0; 69,0] года, средняя длительность заболевания – 10 [4; 19] лет. Большинство из них были серопозитивными по РФ и АЦЦП – 53 (91,4%) и 50 (86,2%) соответственно. Внесуставные проявления болезни выявлены у 33 (56,8%) – ревматоидные узелки, васкулит, нейропатия, синдром Рейно, синдром Шегрена. В группе преобладали пациенты с высокой активностью РА, среднее значение DAS – 5,8 [5,1; 6,7]. У 14 (24,2%) была II,

Таблица 1 Характеристика больных РА (n=58), включенных в исследование

Показатели	Значение показателей
Возраст, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	61,2 [54,0; 69,0]
Длительность заболевания, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	10,0 [4,0; 19,0]
РФ-позитивные, n (%)	53 (91,4)
АЦЦП-позитивные, n (%)	50 (86,2)
Внесуставные проявления, n (%):	
всего	33 (56,8)
ревматоидные узелки	25 (43,1)
васкулит	14 (24,1)
нейропатия	18 (31)
синдром Рейно	6 (10,3)
синдром Шегрена	2 (3,4)
DAS, баллы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	5,8 [5,1; 6,7]
Рентгенологическая стадия, I/II/III/IV, n (%)	2/14/38/4 (3,5/24,2/65,5/6,8)
ФК I/II/III/IV, n (%)	5/12/37/4 (8,6/20,7/63,8/6,9)

у 38 (65,5%) – III рентгенологическая стадия болезни. У 12 (20,7%) был II, у 37 (63,8%) – III функциональный класс (ФК).

Все пациенты получали базисные противовоспалительные препараты (БПВП): 49 – метотрексат, 9 – лефлуномид, 1 – азатиоприн, 1 – хлорбутин, 1 – сульфасалазин, 1 – циклофосфан. Двое пациентов получали комбинированную терапию метотрексатом и лефлуномидом, один – ритуксимабом и метотрексатом. 32 (51,7%) больных постоянно принимали преднизолон в средней дозе 9,2 (5–15) мг/сут. Все пациенты принимали НПВП, назначенные до поступления в стационар, и продолжали их прием: 17 (29,3%) – диклофенак, 10 (17,2%) – теноксикам, 15 (25,9%) – нимесулид, 16 (27,6%) – мелоксикам.

У всех пациентов имелись сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) (табл. 2).

В 18 случаях сердечно-сосудистая патология была выявлена впервые. Все больные принимали в соответствии со стандартами лечения [16] кардиологические препараты, дозы которых не меняли в течение всего периода наблюдения; 21 пациент принимал аспирин до поступления в стационар.

При поступлении у всех был исследован коагуляционный и сосудисто-тромбоцитарный гемостаз. При выявлении гиперагрегации тромбоцитов пациентам, не получавшим антиагреганты, назначался аспирин в дозе 100 мг, и повторно агрегацию исследовали на 7–8-й день терапии аспирином.

Таблица 2 Характеристика ССЗ

Патология	Количество случаев, n (%)
Артериальная гипертензия	52 (89,7)
ИБС	58 (100)
Стенокардия ФК I–II	29 (50)
Стенокардия ФК III	24 (41,3)
ИМ	13 (22,4)
Безболевая ишемия	5 (8,6)
Атеросклероз сосудов нижних конечностей	3 (5,1)
Атеросклеротические бляшки БЦА	27 (46,6)

Контрольную группу составили 26 здоровых мужчин, средний возраст 55 [51; 60] лет, не принимавших медикаменты.

Для выявления атеросклеротического поражения брахиоцефальных артерий (БЦА) и артерий нижних конечностей проводили дуплексное сканирование сосудов на аппарате Vivid-3 (США) с измерением комплекса интима-медиа и атеросклеротических бляшек.

Для верификации диагноза ИБС проводилась электрокардиография (ЭКГ) с помощью электрокардиографа MINGOGRAF-420 фирмы Siemens-Elema (Швеция), холтеровское мониторирование ЭКГ с помощью аппарата «Инкард» (Санкт-Петербург), эхокардиография с помощью аппарата Ultramark-9 HLI фирмы ATL (США), сцинтиграфия миокарда с технетрилом на гамма-камере Philips Forte (Нидерланды), коронарография с помощью ангиографического комплекса Philips Allura FD 20 (Нидерланды).

Активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), протромбиновый индекс (ПТИ), фибриноген, растворимые фибриномономерные комплексы (РФМК), протромбиновое отношение (ПТО) определяли на анализаторе показателей гемостаза Sysmex SA-50 (Япония). Исследование агрегации тромбоцитов проводили на лазерном анализаторе агрегации тромбоцитов АЛАТ2-«Биола», модель ЛА 230-2 при помощи метода флукутации светопропускания (ФСП). Спонтанную агрегацию тромбоцитов (САТ) оценивали по кривым размера агрегатов как более стабильному показателю (погрешность при парных исследованиях составляла не более 3). Показатель агрегации – значение среднего размера агрегатов в заранее заданное время, измеряется в относительных единицах. Для изучения индуцированной агрегации тромбоцитов использовали следующие индукторы: аденозиндифосфат (АДФ; 5 и 1,25 мкг/мл), адреналин (5 мкг/мл). Реактивы для исследования получали в фирме «Технология-стандарт» (г. Барнаул). Исследование уровня фактора Виллебранда в плазме крови проводили на лазерном анализаторе агрегации тромбоцитов АЛАТ2-«Биола», модель ЛА 230-2.

Статистическая обработка данных. В связи с тем что распределение изучаемых параметров отличалось от нормального, полученные данные представлены в виде медианы (Me) и верхнего и нижнего квартилей (25-й; 75-й перцентили). В процессе статистической обработки данных применены методы описательной статистики, для сравнения двух независимых групп – критерий Манна-Уитни, значимость изменений показателей агрегации тромбоци-

тов оценивали с помощью критерия Уилкоксона. Расчеты и графический анализ данных проводили на базе пакетов прикладных программ Microsoft Excel и Statistica 6.0 (русифицированная версия). Различия считались значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Исследование коагуляционного гемостаза. Изменения коагуляционного звена гемостаза отмечены у 38 (65,5%) пациентов. У 35 из них выявлены признаки гиперкоагуляции. Умеренная и высокая тромбинемия наблюдалась у 28, гиперфибриногенемия – у 17, гиперкоагуляция по внутреннему механизму свертывания – у 11 пациентов. У 3 больных выявлена гипокоагуляция. Показатели коагуляции у мужчин и женщин достоверно не различались. Было выявлено статистически значимое повышение уровня фибриногена, РФМК, XII-зависимого фибринолиза и фактора Виллебранда по сравнению со здоровыми лицами (табл. 3).

При сравнении показателей коагуляционного гемостаза в группах больных РА и ИБС, принимавших ($n=21$) и не принимавших аспирин ($n=37$), не выявлено статистически значимых различий. Также не влиял на показатели коагуляции и вид принимаемого НПВП.

Исследование агрегационного гемостаза. Показатели агрегационного гемостаза у пациентов с РА и ИБС, не принимающих аспирин, не зависели от пола; выявлено статистически значимое повышение уровня САТ и агрегации, индуцированной АДФ во всех разведениях, по сравнению с группой контроля (табл. 4).

При анализе показателей агрегации тромбоцитов у больных, принимавших различные НПВП, мы обратили внимание, что адреналин-индуцированная агрегация тромбоцитов в группе теноксикама была несколько ниже, чем в группе диклофенака, нимесулида и мелоксикама – 37,0 [25,0; 60,0], 59,0 [55,0; 65,0], 67,0 [63,0; 77,5] и 70,0 [61,0; 82,0] соответственно. Сравнительная статистическая обработка результатов не проводилась в связи с небольшим количеством пациентов в группах.

У пациентов, принимавших аспирин до поступления в стационар ($n=21$), показатели агрегации тромбоцитов были достоверно ниже по сравнению с группой без аспирина: САТ 1,23 [1,08; 1,51], $p < 0,05$, агрегация, индуцированная АДФ 5 мкг/мл и АДФ 1,25 мкг/мл, – 48,6 [37,5; 59,5], $p < 0,001$ и 26,5 [21,0; 44,0], $p < 0,001$ соответственно, адреналин-индуцированная агрегация 29,5 [9,0; 51,0], $p < 0,001$.

Таблица 3 Показатели коагуляционного гемостаза у больных РА и ИБС и в группе контроля, Me [25-й; 75-й перцентили]

Показатели	РА (n=58)	Контроль (n=26)	p
АЧТВ, с	28,5 [26,0; 31,5]	31,0 [28,0; 32,0]	0,1005
ПТИ, %	100,0 [94,0; 106,0]	96,0 [93,0; 100,0]	0,1657
Фибриноген, г/л	2,9 [2,45; 3,50]	2,3 [2,1; 2,6]	0,0009
РФМК, мг/100 мл	6,25 [3,5; 10,0]	0,01 [0,00; 4,0]	0,0000
Фактор Виллебранда, %	120,0 [80,0; 120,0]	88,5 [74,0; 98,0]	0,0040
XII-зависимый фибринолиз, мин	10,5 [7,5; 31,5]	8,0 [6,0; 9,0]	0,0157
Протромбиновое отношение	1,01 [0,95; 1,04]	1,07 [0,96; 1,1]	0,1573
Тромбиновое время, с	19,0 [18,0; 20,0]	17 [16,0; 19,0]	0,1342

Таблица 4 Показатели агрегационного гемостаза у больных РА и ИБС, не принимающих аспирин, Ме [25-й; 75-й перцентили]

Агрегация	РА + ИБС, аспирин (-) (n=37)	Контроль (n=26)	p
Спонтанная, отн. ед.	1,43 [1,13; 1,55]	1,02 [0,96; 1,08]	0,0000
Индукцированная АДФ 5 мкг/мл, %	65,0 [59,0; 74,0]	60,0 [55,0; 66,0]	0,0092
Индукцированная АДФ 1,25 мкг/мл, %	59,0 [39,0; 70,0]	32,5 [28,0; 37,0]	0,0000
Индукцированная адреналином 5 мкг/мл, %	63,0 [52,0; 70,0]	62,0 [59,0; 67,0]	0,8395

У 6 пациентов из 37, не принимавших аспирин до поступления, была выявлена гипоагрегация тромбоцитов: 5 из них принимали теноксикам и 1 – мелоксикам, им не требовалось дополнительное назначение антиагрегантов. Остальным (за исключением пациентки с острым нарушением мозгового кровообращения по геморрагическому типу и двух больных с эрозивным процессом в желудке) был назначен аспирин 100 мг/сут (n=28). Через 7–8 дней после назначения аспирина наблюдалось достоверное снижение всех показателей агрегации (табл. 5).

Назначение аспирина вызвало снижение адреналин-индуцированной агрегации тромбоцитов в группе принимающих диклофенак (n=7) на 81% (с 59,0 до 11,0%), в группе нимесулида (n=8) на 51,5 % (с 67,0 до 32,5%), в группе мелоксикама (n=9) на 65% (с 70,0 до 27,6%). У 4 пациентов с гиперагрегацией тромбоцитов, принимающих теноксикам, назначение аспирина вызвало снижение адреналин-индуцированной агрегации тромбоцитов на 34% (с 61,5 до 40,5%).

Величина агрегации тромбоцитов не зависела от давности приема аспирина.

В целом по группе был зафиксирован хороший ответ на аспирин, но у 5 (10,2%) больных отмечался недостаточный эффект (адреналин-индуцированная агрегация тромбоцитов 34–50%) и у 11 (22,4%) – аспиринорезистентность (адреналин-индуцированная агрегация >50%).

Обсуждение

В нашей работе проведен анализ показателей коагуляционного и сосудисто-тромбоцитарного звеньев гемостаза у больных РА и ССЗ на фоне приема различных НПВП.

У половины пациентов с РА и ССЗ отмечалась гиперкоагуляция, что согласуется с данными других исследователей [12]. Было выявлено статистически значимое повышение уровня фибриногена, РФМК, фактора Виллебранда и угнетение XII-зависимого фибринолиза по сравнению с контролем.

Данные больших проспективных исследований свидетельствуют о том, что повышенное содержание фибриногена, фактора Виллебранда и фактора VII, а также сниженная фибринолитическая активность плазмы связаны с прогрессированием атеросклероза и увеличением риска

инфарктов и инсультов [17]. Такие изменения коагуляции в нашей группе были зафиксированы независимо от вида принимаемого НПВП.

Фибриноген и фактор Виллебранда играют ключевую роль в адгезии, активации и агрегации тромбоцитов. Тромбин, фибрин и тромбоцитарный фактор роста, действуя посредством разных механизмов, стимулируют миграцию и пролиферацию гладкомышечных клеток, и поэтому компоненты системы гемостаза не только участвуют в тромбообразовании, но и могут играть важную роль в самом процессе формирования атеросклеротической бляшки [18]. Активация тромбоцитов, вероятно, является одной из причин раннего развития атеросклероза и атеротромбоза у больных РА.

У больных РА и ИБС нами выявлено увеличение САГ и агрегации тромбоцитов, индуцированной АДФ во всех разведениях, по сравнению со здоровыми лицами. Эти данные согласуются с результатами других исследований, в которых наблюдалась выраженная активация сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза у больных РА. Эти изменения характеризуются повышением степени спонтанной и индуцированной агрегации, активности фактора Виллебранда, максимально выраженной при высокой активности заболевания [12, 13] и при атеросклерозе [19].

Вероятно, изменения сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза, обусловленные и системным воспалением, и атеросклерозом, приводят к более быстрому прогрессированию сосудистых изменений у изучаемой категории больных. При этом необходимо учитывать, что практически все пациенты с РА принимают НПВП. Это единственный класс анальгетиков, эффективность которых доказана при РА [20, 21].

Кардиоваскулярной безопасности НПВП посвящено большое количество исследований, выводы их неоднозначны. В один из последних метаанализов, опубликованных S. Trelle и соавт. в январе 2011 г., были включены 116 429 пациентов, наблюдавшихся более 115 тыс. пациенто-лет, и исследована безопасность семи НПВП [22]. По сравнению с плацебо, прием НПВП был связан с более высокой частотой развития инфаркта миокарда. Для рофекоксиба относительный риск (ОР) составил 2,12 (95% доверительный интервал [ДИ] 1,26–3,56), для люмираксиса – 2,00 (95% ДИ 0,71–6,21). Прием ибупро-

Таблица 5 Показатели агрегационного гемостаза до и после назначения аспирина, Ме [25-й; 75-й перцентили]

Агрегация	Аспирин [-] (n=37)	Аспирин [+] (n=28)	p
Спонтанная, отн. ед.	1,43 [1,13; 1,55]	1,26 [1,09; 1,49]	0,0329
Индукцированная АДФ 5 мкг/мл агрегация, %	65,0 [59,0; 74,0]	47,1 [38,0; 58,0]	0,000029
Индукцированная АДФ 1,25 мкг/мл агрегация, %	59,0 [39,0; 70,0]	26,0 [20,0; 44,0]	0,000025
Индукцированная адреналином 5 мкг/мл агрегация, %	63,0 [52,0; 70,0]	29,0 [7,0; 51,0]	0,000008

фена (ОР 3,36; ДИ 1,00–11,6) и диклофенака (ОР 2,86; ДИ 1,09–8,36) был связан с высоким риском инсульта. Применение эторикоксиба (ОР 4,07; 95% ДИ 1,23–15,7) и диклофенака (ОР 3,98; 95% ДИ 1,48–12,7) ассоциировалось с высоким риском сердечно-сосудистой смерти. Прием напроксена не вызывал увеличения числа кардиоваскулярных катастроф. Данный метаанализ был проведен у пациентов с остеоартрозом. Учитывая роль воспаления в генезе атеросклероза у больных РА, можно предположить, что применение НПВП в условиях активного воспаления оказывает меньшее, или даже противоположное, действие на развитие сосудистых катастроф. Имеются данные, подтверждающие, что длительное применение НПВП у больных РА, уменьшающее выраженность хронической боли, снижает риск гибели от кардиоваскулярных осложнений и прогрессирование сердечной недостаточности [23].

Согласно рекомендациям EULAR по снижению кардиоваскулярного риска у больных РА, принимающих НПВП, при наличии высокого риска кардиоваскулярных осложнений показано назначение малых доз аспирина [24].

Материалы эпидемиологических исследований, касающихся риска кардиоваскулярных осложнений у пациентов, одновременно принимающих НПВП и аспирин, противоречивы [23, 25]. Это связано с тем, что ведущий механизм действия НПВП и ацетилсалициловой кислоты – подавление активности циклооксигеназы (ЦОГ), фермента, регулирующего биотрансформацию арахидоновой кислоты в простагландины (ПГ), простаглицин (PGI₂) и тромбоксан (ТхА₂) [24, 25]. По мнению Е.Л. Насонова, кардиоваскулярные эффекты НПВП обусловлены важной ролью PGI₂ и ТхА₂ в регуляции сосудистого гомеостаза и нарушением их баланса на фоне воспаления [28].

В нашей работе отмечена гиперагрегация тромбоцитов у больных РА и ССЗ при приеме диклофенака, нимесулида и мелоксикама. В группе теноксикама выявлено некоторое снижение адреналин-индуцированной агрегации тромбоцитов, подобно тому как это происходит при приеме малых доз ацетилсалициловой кислоты. Не исключено, что теноксикам обладает аспириноподобным воздействием на агрегацию тромбоцитов. Однако недостаточное число наблюдений не позволило нам провести статистическую обработку этих данных.

При добавлении к лечению малых доз ацетилсалициловой кислоты произошло достоверное снижение всех показателей агрегации в каждой группе НПВП, кроме теноксикама. В группе теноксикама при добавлении аспирина не получено желаемого уменьшения уровня адреналин-индуцированной агрегации тромбоцитов, т. е. больные, которые «не отвечали» на теноксикам, были устойчивы и к аспирину.

ЛИТЕРАТУРА

1. Попкова Т.В., Новикова Д.С., Насонов Е.Л. Атеросклероз при ревматических заболеваниях. В кн.: Ревматология: Клинические рекомендации. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010;678–702.
2. Peters M.J., Symmons D.P., McCarey D.W. et al. EULAR evidence-based recommendations for cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis and other types of inflammatory arthritis – TASK FORCE «Cardiovascular risk man-

agement in RA». *Ann Rheum Dis* 2010;69(2):325–31.

Вероятность наличия аспириноподобного эффекта теноксикама определяет целесообразность дальнейшего изучения этого препарата как альтернативного аспирина у пациентов с ИБС и синдромом хронической боли, нуждающихся в терапии НПВП и антиагрегантной терапии.

Несмотря на высокую эффективность ацетилсалициловой кислоты в отношении предотвращения инсульта и инфаркта миокарда, примерно у 8–45% пациентов развиваются коронарные и церебральные тромбозы [28, 29]. Считают, что один из возможных механизмов развития аспиринорезистентности – ЦОГ-2-зависимый синтез тромбоксана тромбоцитами или моноцитами, инфильтрирующими атеросклеротическую бляшку, в условиях подавления аспирином опосредованного ЦОГ-1 синтеза тромбоксана [30, 31]. Поскольку для реализации антиагрегантного эффекта ацетилсалициловой кислоты необходимо более чем 90% подавление синтеза ТхА₂, даже умеренный ЦОГ-2-зависимый синтез ТхА₂ может быть клинически значимым и обуславливать резистентность к низким дозам ацетилсалициловой кислоты.

В нашей группе доля лиц с недостаточным ответом на аспирин составила 32,4%, что согласуется с данными литературы [32, 33]. В случае недостаточного антиагрегантного эффекта аспирина больным РА и ИБС требуется назначение другого антиагрегантного препарата.

Выводы

1. Выявлена активация коагуляционного звена гемостаза у 65% больных РА и ССЗ, характеризующаяся увеличением показателей внутрисосудистого свертывания и снижением фибринолитической активности.
2. На фоне приема различных НПВП изменения коагуляционного гемостаза носят однонаправленный характер.
3. У пациентов, принимающих диклофенак, нимесулид, мелоксикам, выявлена активация сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза.
4. В группе теноксикама отмечалась тенденция к снижению адреналин-индуцированной агрегации тромбоцитов (аспириноподобный эффект препарата).
5. Наличие гиперкоагуляции и гиперагрегации тромбоцитов у больных РА и ИБС, получающих базисную терапию и НПВП, определяет необходимость назначения в этой группе аспирина для профилактики сердечно-сосудистых катастроф.
6. Назначение аспирина у больных РА и ИБС вызывает уменьшение агрегации тромбоцитов в подавляющем большинстве случаев, несмотря на прием НПВП. У 32,4% пациентов не получено адекватного ответа на аспирин, что требует назначения других антиагрегантов.

3. Насонов Е.Л., Попкова Т.В. Кардиоваскулярные проблемы ревматологии. *Науч-практич ревматол* 2004;4:4–9.
4. Goodson N.I., Willes N.J., Lunt N.C. Mortality on early inflammatory arthritis: cardiovascular mortality in seropositive patients. *Arthr Rheum* 2002;46:2010–9.
5. Gonzalez-Gay M.A., Gonzalez-Juanatey C., Martin J. Rheumatoid arthritis: a disease associated with accelerated athero-

- genesis. *Semin Arthr Rheum* 2005;35: 8–17.
6. Gerli R., Bartoloni Bocci E., Sherer Y. et al. Association of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies with subclinical atherosclerosis in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2008;67:724–5.
 7. Lopes-Longo F.J., Oliver-Minnaro D., de la Torre I. et al. Association between anticyclic citrullinated peptide antibodies and ischemic heart disease in patients with rheumatoid arthritis. *Arthr Rheum* 2009;61:419–24.
 8. Maradit-Kremers H., Crowson C.S., Nicola P.J. et al. Increased unrecognized coronary heart disease and sudden deaths in rheumatoid arthritis: a population-based cohort study. *Arthr Rheum* 2005;52:402–11.
 9. Maradit-Kremers H., Nicola P.J., Crowson C.S. et al. Cardiovascular death in rheumatoid arthritis: a population-based study. *Arthr Rheum* 2005;52:722–32.
 10. Ананьева Н. Механизмы формирования тромба при атеросклерозе. *Тромбоз, гемостаз и реология* 2002;2:10–5.
 11. Васильева Е.Ю. Состояние тромбоцитарно-эндотелиального гемостаза и липидного обмена у больных с различными клинико-патогенетическими формами стенокардии. В кн.: Проблемы физиологии и патологии системы гемостаза. Под ред. А.И. Воробьева, Е.И. Бувевича. Барнаул: Академический центр диагностики и лечения нарушений гемостаза СО РАМН, 2000; 231.
 12. Саидов Е.У. Состояние свертывающей системы крови и микроциркуляторного кровотока у больных ревматоидным артритом. Материалы Российского национального конгресса кардиологов «Повышение качества и доступности кардиологической помощи». М., 2008; 151.
 13. Фатхуллина Г.Ф., Камалова Р.Г. Оценка фактора Виллебранда у больных ревматоидным артритом. Матер. IV съезда ревматологов России. Казань, 2005; 54 с.
 14. Arnett F.C., Edworthy S.M., Bloch D.A. The ARA 1987 revised criteria for classification of rheumatoid arthritis. *Arthr Rheum* 1988;31:315–24.
 15. Ревматология: Национальное руководство. Под ред. Е.Л. Насонова, В.А. Насоновой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008; 168 с.
 16. Кардиология: Национальное руководство. Под ред. Ю.Н. Беленкова, Р.Г. Оганова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007.
 17. Ruggeri Z.M. Von Willebrand factor, platelets and endothelial cell interaction. *Thromb Haemost* 2003;1(7):1335–42.
 18. Adams R.J., Cyimowitz M.I., Alpert J.S. et al. Coronary risk evaluation in patients with transient ischemic attack and ischemic stroke: a scientific statement for healthcare professionals from the Stroke Council and the Council on Clinical Cardiology of the American Heart Association, American Stroke Association. *Stroke* 2007;38(5):1655–711.
 19. Patrono C., Collier B., Dalen J.E. et al. Platelet-active drugs: the relationships among dose, effectiveness, and side effects. *Chest* 2001;119:39–63.
 20. Wienecke T., Gotzche P. Paracetamol versus nonsteroidal anti-inflammatory drug for rheumatoid arthritis. *Cochrane Library* 2004; CD003789.
 21. Garner S., Fidan D., Frankish R. et al. Celecoxib for rheumatoid arthritis. *Cochrane database Syst Rev* 2004; CD003789.
 22. Trelle S., Reichenbach S., Wandel S. et al. Cardiovascular safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs: network meta-analysis. *BMJ* 2011;342:c7086.
 23. Каратеев А.Е., Яхно Н.Н., Лазебник Л.Б. и др. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов. М.: ИМА-ПРЕСС, 2009.
 24. Попкова Т.В., Новикова Д.С., Насонов Е.Л. Рекомендации по снижению кардиоваскулярного риска у пациентов с воспалительными артритами (по материалам рекомендаций Европейской антиревматической лиги). *Совр ревматол* 2010;1:7–11.
 25. Strand V. Are COX-2 inhibitor preferable to non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs in patients with risk of cardiovascular events taking low-dose aspirin? *Lancet* 2007;370(9605): 2138–51.
 26. Насонов Е.Л. Специфические ингибиторы ЦОГ-2: решенные и нерешенные проблемы. *Клин фармакол тер* 2000;1:57–64.
 27. Fitzgerald G., Patrono C. The coxibs, selective inhibitor of cyclooxygenase-2. *New Engl J Med* 2001;345:433–42.
 28. Насонов Е.Л. Нестероидные противовоспалительные препараты: новые аспекты применения в ревматологии и кардиологии. *Рус мед журн. Ревматология* 2003;11(23):1280–4.
 29. Howard P.A. Aspirin resistance. *Ann Pharmacoter* 2002;36:1620–4.
 30. Gum P.A., Kottke-Marchant K., Poggio Ed. et al. Profile and prevalence of aspirin resistance in patients with cardiovascular disease. *Am J Cardiol* 2001;88:230–4.
 31. Weber A.A., Zimmermann K.C., Meyer-Kirchath J., Schor K. Cyclooxygenase-2 in human platelets as a possible factor in aspirin resistance. *Lancet* 1999;353:900.
 32. Chen W.-H., Lee P.Y., Ng W. et al. Prevalence, profile, and predictors of aspirin resistance measured by the Ultegra rapid platelet function assay-ASA in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:382A.
 33. Wang T.H., Bhatt D.L., Topol E.J. Aspirin and clopidogrel resistance: an emerging clinical entity. *Eur Heart J* 2006;27:647–54.