
O'ZBEKISTON TERAPIYA AXBOROTNOMASI

Ilmiy-amaliy jurnal

2018. №2

ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ ВЕСТНИК УЗБЕКИСТАНА

Научно-практический журнал

Редакционная коллегия:

Главный редактор А.Л. Аляви
Зам. глав. редактора А.Х. Абдуллаев
Зам. глав. редактора М.М. Каримов
Отв. секретарь З.Д. Расулова
М.Ю. Алиахунова
А.Г. Гадоев
Б.Т. Даминов
У.К. Каюмов
М.Ш. Каримов
У.К. Камилова
Р.Д. Курбанов
И.Р. Мавлянов
М.З. Ризамухамедова
Г.А. Садыкова
А.М. Убайдуллаев
Ф.И. Хамробаева

Редакционный совет:

Аляви Б.А. (Ташкент)
Арипов Б.С. (Ташкент)
Бахрамов С.М. (Ташкент)
Гафуров Б.Г. (Ташкент)
Губергриц Н.Б. (Донецк)
Джумагулова А.С. (Бишкек)
Закирходжаев Ш.Я. (Ташкент)
Зияев Ю.Н. (Ташкент)
Зуфаров М.М. (Ташкент)
Искандарова С.Д. (Ташкент)
Карпов Ю.А. (Москва)
Ливерко И.В. (Ташкент)
Мамасолиев Н.С. (Андижан)
Назаров О.А. (Ташкент)
Раимжанов А.Л. (Фергана)
Рахимов Ш.М. (Ташкент)
Рустамова М.Т. (Ташкент)
Тулабаева Г.М. (Ташкент)
Фозилов А.В. (Ташкент)
Хамраев А.А. (Ташкент)
Хужамбердиев М.А. (Андижан)
Шек А.Б. (Ташкент)
Якубов А.В. (Ташкент)

Журнал зарегистрирован в Узбекском агентстве по печати и информации. Рег. № 0572 от 28.12.2010 г.

Редакция не всегда разделяет точку зрения авторов публикуемых материалов.
Ответственность за содержание рекламы несут рекламодатели.

По вопросам публикации, подписки и размещения рекламы обращаться по адресу:
100084, Узбекистан, Ташкент. ул.Хуршида. 4. Научно-организационный отдел.
Тел.: (998-71) 234-30-77. Факс: (998-71) 235-30-63
E-mail: tervestuz@mail.ru

Подписано в печать 20.07.2018. Формат 60×84¹/₈. Печать офсетная.
Усл. п.л. 19,0. Тираж 200. Заказ № 445.

№2/2018

КАРДИОЛОГИЯ

| | |
|--|----|
| ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ ТЕРАПИИ КОРАКСАНОМ НА КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ У БОЛЬНЫХ С КАРДИОВАСКУЛЯРНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ И ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ <i>Кенжаев М.Л., Рахимов Э.З., Акрамова Ш.Р., Закирова Д.Р.</i> | 5 |
| ВЫБОР МЕТОДОВ ФАРМАКОТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ <i>Насирова А.А., Шодикулова Г.З., Саматов Д.К.</i> | 8 |
| ПОКАЗАТЕЛИ ЦИТОКИНОВ У БОЛЬНЫХ С ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВИДА АНТИТРОМБОТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ <i>Мусоев Т.Я., Яхъеева Ф.О., Носирова М.Ш., Пулатова Ш.Х., Бабаева М.М.</i> | 12 |
| КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ПУБЕРТАТНО – ЮНОШЕСКОГО ДИСПИТУИТАРИЗМА У ЛИЦ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ <i>Шодикулова Г.З., Шоназарова Н.Х.</i> | 15 |

ПУЛЬМОНОЛОГИЯ

| | |
|--|----|
| ЭФФЕКТЫ РАЗЛИЧНЫХ РЕЖИМОВ БАЗИСНОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ <i>Рахимова Д.А., Базарова С.А., Джамбекова Г.С., Назирова М.Х., Зуфаров М.А.</i> | 19 |
| ЭФФЕКТИВНЫЕ МЕТОДЫ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ И ИНГАЛЯЦИОННОЙ ТЕРАПИИ ПРИ БРОНХООБСТРУКТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ <i>Аляев Б.А., Рахимова Д.А., Базарова С.А., Назирова М.Х., Зуфаров М.А., Ачилов С.М.</i> | 23 |
| ЭЛЕКТРОМИОСТИМУЛЯЦИЯ ДЫХАТЕЛЬНЫХ МЫШЦ В ПРАКТИКЕ ПУЛЬМОНОЛОГА <i>Садыкова Г.А., Базарова С.А., Арипов Б.С., Ахмедов М.А.</i> | 29 |
| СОСТОЯНИЕ БРОНХООБСТРУКТИВНОГО СИНДРОМА И ЭФФЕКТЫ ОПТИМАЛЬНЫХ МЕТОДОВ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМИ ОБСТРУКТИВНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ЛЕГКИХ <i>Аляев А.Л., Рахимова Д.А., Назирова М.Х., Сабиржанова З.Т., Очилев С.М.</i> | 33 |
| НЕКОТОРЫЕ ПОДХОДЫ К КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ С КОМОРБИДНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ <i>Садыкова Г.А., Аляев Б.А., Абдуллаев А.Х., Арипов Б.С., Ахмедов М.А., Шукуров У.М.</i> | 37 |

ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ

| | |
|---|----|
| ДИНАМИКА ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ В МИОКАРДЕ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМИ ГЕПАТИТАМИ <i>Даминов Р.У.</i> | 43 |
| ПОРАЖЕНИЯ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК ПРЕДДИАЛИЗНОЙ СТАДИИ <i>Йулдошев Т.Р., Жаббаров А.А., Максудова М.Х., Ходжанова Ш.И.</i> | 46 |

РЕВМАТОЛОГИЯ И НЕФРОЛОГИЯ

| | |
|---|----|
| ДИГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ СИНОВИТОВ, ОБРАЗОВАВШИХСЯ НА ФОНЕ ПАТОЛОГИЧЕСКИХ СИНОВИАЛЬНЫХ СКЛАДОВ КОЛЕННОГО СУСТАВА <i>Ирисметова М.Э., Таджиназарова М.Б., Холикова А.М., Шамшиметова Д.Ф., Усмонова Ф.М., Ражабова К.Н.</i> | 53 |
| ОСОБЕННОСТИ ИЗМЕНЕНИЙ ВНУТРИСЕРДЕЧНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ У БОЛЬНЫХ СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКОЙ С НАЛИЧИЕМ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ <i>Сапаева З.А., Жаббаров А.А., Максудова М.Х., Ходжанова Ш.И., Султонов Н.Н.</i> | 59 |

| | |
|--|----|
| ЛЕЧЕНИЕ ОСТРОГО БОЛЕВОГО СИНДРОМА У ПАЦИЕНТОВ С ПАТОЛОГИЕЙ ОПОРНО-ДВИГАТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ <i>Абдуллаев А.Х., Аляви Б.А., Алиахунова М.Ю., Каримов М.М., Исмаилова Ж.А., Югай Л.А., Хан Т.А.</i> | 64 |
| ВЛИЯНИЕ КОМБИНИРОВАННОЙ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ НА ТЕЧЕНИЕ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК НА ФОНЕ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА <i>Очилова С.С., Жаббаров О.О., Умарова З.Ф., Ходжанова Ш.И.</i> | 69 |
| ЛЕЧЕНИЕ ГОНАРТРОЗОВ С ТОЧКИ ЗРЕНИЯ ОРТОПЕДОВ <i>Ирисметов М.Э., Усмонов Ф.М., Шамшиметов Д.Ф., Халиков А.М., Таджиназаров М.Б., Ражабов К.Н.</i> | 74 |

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

| | |
|--|-----|
| АНТИАГРЕГАНТЫ В ЛЕЧЕНИИ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА <i>Аляви Б.А., Абдуллаев А.Х., Узаков Ж.К., Далимова Д.А., Исхаков Ш.А., Азизов Ш.И., Сайфиев Н.Я.</i> | 78 |
| КОМПЛАЕНТНОСТЬ ДЛИТЕЛЬНОГО ПРИМЕНЕНИЯ АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВОЙ КИСЛОТЫ У БОЛЬНЫХ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА <i>Ходжанова Ш.И.</i> | 85 |
| КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У БОЛЬНЫХ С ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕФРОПАТИЕЙ <i>Эгамбердиева Д.А., Рузметова И.А., Рахимова Н.С., Абдуллаев Ш.С.</i> | 91 |
| СПОНТАННЫЙ ТРОМБОЛИЗИС У БОЛЬНЫХ С ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ С ПОДЪЕМОМ ST <i>Пулатова Ш.Х.</i> | 94 |
| ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЦИТОПРОТЕКТОРОВ В ТЕРАПИИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ <i>Тулабоева Г.М., Отамирзаев Н.Р., Хусанов А.А.</i> | 99 |
| МЕСТО БЛОКАТОРОВ КАЛЬЦЕВЫХ КАНАЛОВ В ЛЕЧЕНИИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ НА ФОНЕ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК <i>Узакова Н.И., Жаббаров О.О., Умарова З.Ф., Ходжанова Ш.И., Султонов Н.Н.</i> | 103 |

ОБЗОРЫ

| | |
|---|-----|
| СОСУДИСТЫЙ ЭНДОТЕЛИАЛЬНЫЙ ФАКТОР РОСТА <i>Аляви А.Л., Алиахунова М.Ю., Туляганова Д.К., Сабирджанова З.Т., Шодиев Ж.Д., Нуритдинова С.К., Юнусова Л.И., Раджабова Д.И.</i> | 108 |
| ОСОБЕННОСТИ ДИСФУНКЦИИ ПОЧЕК У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ <i>Камилова У.К., Расулова З.Д., Машарипова Д.Р., Тошев Б.Б., Тагаева Д.Р., Утемуратов Б.Б.</i> | 117 |
| ДЕГЕНЕРАТИВНЫЙ КАЛЬЦИНОЗ АОРТАЛЬНЫХ СТВОРОК <i>Тулабоева Г.М., Сагатова Х.М., Талипова Ю.Ш., Нуралиева Д.М.</i> | 129 |
| ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ РОЛЬ МАРКЕРОВ ЦИСТАТИНА С И ГАЛЕКТИНА-3 В КОМБИНАЦИИ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ <i>Гадаев А.Г., Элмурадов Ф.Х., Эркинова Н.Э., Тошева Х.Б., Халилова Ф.А.</i> | 135 |
| ОСОБЕННОСТИ ТЕРАПИИ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР <i>Тулабоева Г.М., Нуралиева Д.М., Отамирзаев Н.Р., Абдукодирова Н.М.</i> | 140 |
| КАРДИОВАСКУЛЯРНАЯ ПАТОЛОГИЯ ПРИ РЕВМАТОИДНОМ АРТРИТЕ <i>Саидова М.М., Юсупалиев Б.К., Камилова У.К.</i> | 144 |

ЮБИЛЕЙ

| | |
|---|-----|
| Мажид Латипович Кенжаев таваллудига 50 йил..... | 151 |
|---|-----|

КОМПЛАЕНТНОСТЬ ДЛИТЕЛЬНОГО ПРИМЕНЕНИЯ АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВОЙ КИСЛОТЫ У БОЛЬНЫХ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

ХОДЖАНОВА Ш.И.

Ташкентская медицинская академия, Узбекистан

ХУЛОСА

ЮРАК ИШЕМИК КАСАЛЛИГИ МАВЖУД БЕМОРЛАРДА АЦЕТИЛСАЛИЦИЛ КИСЛОТАНИНГ ДАВОМЛИ ҚЎЛЛАШДА КОМПЛАЕНТЛИК

Ходжанова Ш.И.

Тошкент тиббиёт академияси, Ўзбекистон

Кардиоваскуляр касалликларни даволашда антиромботик терапия режимида паст даражада риоя этиш иккиламчи профилактиканинг самарадорлигини пасайиши ва натижада салбий оқибатларга олиб келиши мумкин бўлган хавфни оширади. Ушбу мақолада аспиринарезистентлик ҳолати ва антиромботик терапияга беморларнинг риоя этмаслиги ўртасидаги долзарб муаммолар акс эттирилган. Сўнги пайтларда анъанавий ацетилсалицил кислота (АСК) билан терапияга етарлича риоя этмаслик беморлар орасида атеротромбоз хавфининг юқори бўлаётгани ҳақида кўплаб далиллар келтирилмоқда. Беморларнинг антиагрегант терапия режимида риоя этмаслиги муҳим ва баъзида кам баҳоланадиган омилдир. Беморларда антиромботик терапияга комплаентликни ошириш учун шифокор билан бемор ўртасидаги ҳамкорликни яхшилаш, беморларни тавсияларга риоя қилиш зарурлигини хабардор қилиш ва ишонтириш; ацетилсалицил кислотанинг ичакда эрувчи шакллари тавсия этиш мақсадга мувофиқдир.

Калит сўзлар: ацетилсалицил кислота, комплаентлик, аспиринарезистентлик ҳолати.

SUMMARY

COMPLIANCE OF LONG-TERM APPLICATION OF ACETYLSALICYLIC ACID IN PATIENTS WITH ISCHEMIC HEART DISEASE

Khodjanova Sh.I.

Tashkent medical academy, Uzbekistan

Low adherence to the treatment of cardiovascular diseases is accompanied by a decrease in the effectiveness of secondary prevention and an increased risk of adverse outcomes. This article summarizes the current problems of aspirin resistance and patient adherence to antithrombotic therapy. Recently, more and more evidence appears that people who demonstrate a poor response to conventional acetylsalicylic acid (ASA) have an increased risk of atherothrombosis. And such patients appear to have a poorer prognosis than patients with a clear, ASA-dependent inhibition of platelet function. An important and sometimes underestimated factor is the failure to adhere to the antiaggregant therapy regimen by the patient. Improving the compliance of patients with ASA is possible through improved cooperation between the doctor and the patient, informing and persuading patients of the need for adherence to recommendations; important is the appointment of enteric-insoluble forms of ASA, which improve the tolerability of the drug.

Key words: acetylsalicylic acid, compliance, aspirin resistance.

РЕЗЮМЕ

КОМПЛАЕНТНОСТЬ ДЛИТЕЛЬНОГО ПРИМЕНЕНИЯ АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВОЙ КИСЛОТЫ У БОЛЬНЫХ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

Ходжанова Ш.И.

Ташкентская медицинская академия, Узбекистан

Низкая приверженность к лечению сердечно-сосудистых заболеваний сопровождается снижением эффективности вторичной профилактики и увеличением риска неблагоприятных исходов. В этой статье обобщаются текущие проблемы аспиринарезистентности и приверженности пациентов к антиромботической терапии. В последнее время все больше появляется доказательств тому, что лица, демонстрирующие плохой ответ на обычную ацетилсалициловую кислоту (АСК), имеют повышенный риск атеротромбоза. И такие больные, по всей видимости, имеют более плохой прогноз, чем пациенты с ясным, АСК-зависимым ингибированием функции тромбоцитов. Важным и иногда недооцениваемым фактором является несоблюдение режима антиагрегантной терапии пациентом. Улучшить комплаентность пациентов приему АСК возможно за счет улучшения сотрудничества между врачом и пациентом, информирования и убеждения пациентов в необходимости соблюдения рекомендаций; важное значение имеет назначение кишечнорастворимых форм АСК, улучшающих переносимость препарата.

Ключевые слова: ацетилсалициловая кислота, комплаентность аспиринарезистентность.

Несмотря на достижения медицинской науки и профилактики, сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются основной причиной заболеваемости и смертности в экономически развитых странах. Наиболее распространенным в настоящее время сердечно-сосудистым заболеванием является ишемическая болезнь сердца (ИБС), ежегодно уносящая более 7 млн жизней, а также приводящая к временной и стойкой утрате трудоспособности населения в мире. По данным Rosamond W. et al., от сердечно-сосудистого заболевания погибает 1 человек каждые 37 сек; острый коронарный синдром (ОКС) возникает каждые 26 сек; инсульт – каждые 40 сек. [1].

В Узбекистане в последние два десятилетия отмечается рост заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистой патологии, и структура смертности не отличается от мировой: в 2005 г. – 79120 человек (56%), в 2006 г. – 80843 (57,9%), в 2007 г. – 80320 (58,4%), в 2008 г. – 82036 (59,1%), в 2009 г. – 79239 человек (59,3%); а основными причинами, обуславливающими смертность от сердечно-сосудистых заболеваний, являются ИБС, артериальная гипертензия (АГ) и цереброваскулярные заболевания (ЦВЗ) [2].

Важную роль в патогенезе развития и прогрессирования ИБС играет повышенная агрегационная активность тромбоцитов, которая связана с гипертромбоцитозом, усилением агрегационной функции тромбоцитов, уровнем фактора Виллебранда. Причиной формирования тромбов в артериях в подавляющем большинстве случаев является образование тромботических масс на атеросклеротических бляшках. Важная роль в этом процессе отводится тромбоцитам. Они первыми реагируют на разрыв атеросклеротической бляшки.

Адгезия тромбоцитов – первая стадия образования артериального тромба. Вследствие повреждения эндотелия сосуда микрофибриллы коллагена из более глубоких слоев стенки сосуда оказываются доступными для контакта с тромбоцитами, что способствует адгезии последних. Агрегация тромбоцитов – вторая стадия в механизме артериального тромбоза, в которой важное значение приобретают: тканевой фактор и превращение фактора VII свертывания крови в активный фактор VIIa; выделяемый тромбоцитами под влиянием фактора VIII простаноид тромбоксан A₂; превращение в крови фактора XII (фактора Хагемана) в активный проагрегационный фактор XIIa. Но и одновременно стимулируют высвобождение эндопероксидаз, потенцирующих синтез в сосудистой стенке дезагрегационного фактора, а именно простаглицлина I₂, который обладает также и вазодилатирующими свойствами. Нарушение баланса между указанными двумя факторами простаглицлиновой системы в сторону преобладающей активности проагрегационной способности крови рассматривается как важный фактор риска развития тромбоза и атеросклероза [3].

Распространенность ишемической болезни сердца (ИБС), ее роль как причины утраты трудоспособности, снижения качества жизни значительной части населения определили постоянное совершенствование методов лечения различных форм этой патологии. Учитывая наличие взаимосвязей между активацией системы гемостаза и основными факторами риска, а также ее ведущую роль в развитии и прогрессировании атеросклероза и его осложнений, представляется патогенетически оправданным назначение антиромботических препаратов не только для лечения, но и в целях профилактики сердечно-сосудистых заболеваний. Их применение приводит к снижению риска развития заболеваний, связанных с тромбообразованием, или к улучшению прогноза у больных с уже развившимся тромбозом.

В настоящее время одним из самых назначаемых препаратов пероральной антиагрегантной терапии при ССЗ, «золотым стандартом» является ацетилсалициловая кислота (АСК), имеющая наибольшую доказательную базу среди всех антиагрегантных препаратов. Ацетилсалициловая кислота в малых дозах относится к группе препаратов, действующих на метаболизм арахидоновой кислоты путем ингибирования циклооксигеназы-1 (ЦОГ1), что приводит к подавлению образования тромбоксана A₂ тромбоцитами и снижает их агрегацию. Ацетилсалициловая кислота – одно из наиболее широко применяемых лекарственных средств в мире, производство АСК относительно простое и недорогое, этот препарат легко дозируется, побочные эффекты в результате длительного клинического применения хорошо известны и предсказуемы. По своим характеристикам АСК соответствует основным требованиям, предъявляемым к антиромботическим препаратам, используемым для лечения и предотвращения острых проявлений атеротромбоза, отдаленных ишемических последствий атеросклероза и связанных с ними смертельных исходов.

Объединенный анализ результатов 65 исследований, включивший 59395 пациентов с высоким риском развития сосудистых осложнений, показал, что прием АСК на 23% снижает суммарный риск развития инфаркта миокарда, инсульта и сосудистой смерти [4]. В соответствии с национальными клиническими рекомендациями все пациенты с верифицированной ИБС, а именно перенесшие инфаркт миокарда (ИМ) и/или коронарные вмешательства (КВ – баллонная ангиопластика, стентирование, аортокоронарное или маммарокоронарное шунтирование), нуждаются в пожизненном применении антиагрегантов – ацетилсалициловой кислоты (АСК) и/или клопидогреля [5]. Так, группой экспертов Европейского общества кардиологов в 2004 г. было указано, что основу антиромботической терапии при всех известных показаниях к подобному лечению с высоким уровнем доказательности по

прежнему составляет АСК. В соответствии с рекомендациями международных организаций, наиболее сбалансированной по соотношению эффективности и безопасности для длительного ежедневного приема является доза ацетилсалициловой кислоты 75–150 мг/сут.

Несмотря на широкое использование для профилактики сердечно-сосудистых осложнений у больных ишемической болезнью сердца препаратов ацетилсалициловой кислоты, у некоторой части пациентов, получающих регулярную антитромботическую терапию, все же возникают ишемические события, что рассматривается как проявления устойчивости, т. е. резистентности, к АСК. По данным Пучиньян и соавт., распространенность резистентности к АСК не зависит от формы ИБС и составляет около 10%. В группе пациентов со стабильной стенокардией частота выявляемой резистентности составляет 11,3%, среди пациентов с острым коронарным синдромом – 9,95% [6]. В последнее время

все больше появляется доказательств тому, что лица, демонстрирующие плохой ответ на обычные антитромбоцитарные вещества, имеют повышенный риск атеротромбоза. И такие больные, по всей видимости, имеют более плохой прогноз, чем пациенты с ясным, АСК-зависимым ингибированием функции тромбоцитов.

Серьезной проблемой остается относительно высокая частота развития повторных ишемических событий после ОКС. Так, в исследовании PLATO частота развития смерти от всех причин, ИМ и тромбоза стента в течение года после ОКС составила 5,9%, 6,9% и 1,6%, соответственно. В числе факторов, определяющих прогноз, называют недостаточную эффективность антиагрегантов. Однако причины плохого ответа многообразны и не очень хорошо понятны. Известны многие факторы, которые ответственны за возникновение резистентности к АСК (табл. 1) [7].

Таблица 1

Причины резистентности к аспирину [7]

| Факторы резистентности | Причины |
|------------------------|---|
| Клеточные | <ul style="list-style-type: none"> • недостаточное ингибирование ЦОГ-1 • гиперэкспрессия ЦОГ-2 мРНК • эритроцитарная активация тромбоцитов • повышение норадреналина • генерация 8-изо-PCF2a |
| Генетические | Полиморфизм: ЦОГ-1, гликопротеидов IIIa, рецептор коллагена, рецепторы фактора Виллебранда |
| Фармакокинетические | <ul style="list-style-type: none"> • недостаточная адсорбция • недостаточная метаболизации • лекарственные взаимодействия (НПВП) |
| Клинические | <ul style="list-style-type: none"> • плохая комплаентность • острый коронарный синдром • сахарный диабет • инсулинорезистентность • повышенный индекс массы тела • сердечная недостаточность • пожилой возраст • почечная недостаточность • печеночная недостаточность |

Резистентность к аспирину является многофакторным явлением, так как чувствительность к аспирину может изменяться под действием разных механизмов. Основными факторами являются несоблюдение пациентами режима антиагрегантной терапии, их клинико-демографические характеристики (возраст, ОКС, сахарный диабет, почечная недостаточность и др.), генетический полиморфизм тромбоцитарных гликопротеинов, метаболических ферментов, например таких, как цитохром P450. В литературе встречается различная распространенность резистентности к аспирину – от 5,5% до 43%. Некоторые заболевания, такие как ОКС, сахарный диабет и инсулинорезистентность, повышенный индекс массы тела, сердечная, почечная и печеночная недостаточность, также приводят к нечувствительности тромбо-

цитов к АСК. Прямое сравнение пациентов с ИМ с подъемом сегмента ST и лиц без ишемической болезни сердца показало более высокую распространенность резистентности к аспирину среди первых. Возможно, это связано с тем, что при сосудистых заболеваниях в результате эндотелиальной дисфункции нарушается синтез простациклина. Кроме того, при нестабильной стенокардии образуется Tx, нечувствительный к АСК, что, вероятно, связано с формированием его в других клетках, кроме тромбоцитов [8].

По данным Политидис и соавт., статистически значимыми клиническими предикторами развития аспиринорезистентности (ААР) являются одышка при физической нагрузке-риск повышен в 4,5 раза, головная боль на фоне повышенного артериального давления – 2,32, боли в области серд-

ца за грудиной – 2,25, общая слабость – 1,66 и повышенная утомляемость – 1,6 раза. Взаимосвязь развития ААР по результатам многофакторного анализа наиболее выражена с наличием боли в области сердца за грудиной [9].

В связи с этим, встает вопрос об использовании методов оценки эффективности проводимой антитромбоцитарной терапии на протяжении последующих месяцев и лет.

Эффективность и безопасность проводимой антиагрегантной терапии в ранние и отдаленные сроки после сосудистого события могут оцениваться как клинический анализ и как лабораторные методы, к которым относится изучение спонтанной агрегации тромбоцитов.

Спонтанная агрегация представляет собой процесс образования микроагрегатов, инициируемый при перемешивании суспензии тромбоцитов без добавления экзогенных индукторов. Известно, что спонтанная агрегация иногда выявляется у здоровых лиц, повышена у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями и, по данным отдельных исследований, может быть фактором риска развития тромботических событий.

Большинство методов исследования спонтанной агрегации тромбоцитов можно разделить по принципу их выполнения на две основные группы:

1) оптические (измерение оптической плотности суспензии тромбоцитов);

2) визуальные (непосредственная морфологическая оценка агрегированных тромбоцитов или изменение их количества).

По данным Усачева Е.В. и соавт. [10], показатели спонтанной агрегации тромбоцитов у 58,4% пациентов с ИБС, несмотря на проводимую антитромбоцитарную терапию, выше референтных значений. Поскольку среди пациентов с коронарным атеросклерозом, получающих АСК, 76,2% пациентов имеют признаки гиперагрегации при спонтанной агрегации тромбоцитов. Гиперагрегация тромбоцитов при спонтанной агрегации у пациентов с коронарным атеросклерозом, получающих АСК, может лежать в основе развития повторных сосудистых событий, что требует дальнейшего изучения данного вопроса с сопоставлением полученных результатов с клиническими данными и показателями индуцированной агрегации тромбоцитов.

При мета-анализе результатов 6 исследований, включивших 3059 больных [11], установлено, что остаточная агрегационная активность тромбоцитов, определявшаяся с помощью метода VerifyNow P2Y12 \geq 230 ед, ассоциировалась с более высокой частотой возникновения комбинированной конечной точки [отношение рисков (ОР) 2,10; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,62–2,73; $p < 0,0001$], включая и отдельно взятые случаи смерти (ОР 1,66; 95% ДИ 1,04–2,68; $p = 0,04$), инфаркта миокарда (ОР: 2,04; 95% ДИ 1,51–2,76; $p < 0,001$) и тромбоза стента (ОР 3,11; 95% ДИ 1,50–6,46; $p = 0,001$). Используя

комбинированный ROC (combined receiver operator curve) анализ, были определены отрезные точки (>46% агрегации на 5 мкмоль АДФ и >59% для 20 мкмоль АДФ), которые ассоциировались с высоким риском ишемических событий (58% и 54%, соответственно, в зависимости от дозы АДФ). Многофакторный Cox-регрессионный анализ [12] подтвердил наличие достоверной связи между ишемическими событиями и указанными показателями агрегации тромбоцитов ($p < 0,001$).

Вместе с тем предсказательная роль величины остаточной реактивности на терапии в отношении ближайшего и отдаленного прогноза, как демонстрируют результаты некоторых исследований, неодинакова. В частности, в исследовании D. Sibbling с соавт. [13] и T. Geisler с соавт. [14], в которых агрегация тромбоцитов оценивалась с помощью не одинаковых методов (оценка активных метаболитов клопидогрела или определение активности тромбоцитов с помощью световой агрегометрии), было показано наличие связи высокой реактивности тромбоцитов с развитием тромбоза стента в сроки до 30 дней, а в более отдаленное время ассоциация была очень слабой или отсутствовала. Однако в исследовании N.J. Breet с соавт. [15] полученные данные продемонстрировали (вне зависимости от сроков после имплантации стентов) достоверное влияние остаточной реактивности тромбоцитов на риск последующего возникновения нарушения коронарного кровообращения.

По данным Cox D. et al., [16], которые сравнивали эффект действия различных видов АСК (3 препарата имели кишечнорастворимую оболочку и один представлял собой комбинацию растворимого аспирина с дипиридамолом) с растворимым аспирином у здоровых добровольцев, самый высокий уровень ингибирования ТхВ2 обнаружен на фоне приема растворимого аспирина в дозе 75 мг. Остальные изучаемые препараты АСК уступали по своей эффективности растворимому аспирину ($p < 0,001$). Также данное исследование показало, что у лиц с массой тела более 80 кг вероятность неэффективного лечения составляла 20%. У некоторых авторов при оценке агрегации тромбоцитов у одних и тех же больных на терапии аспирином или клопидогрелом остаточная реактивность тромбоцитов колебалась от 31,5% до 83,3% и от 10,8% до 82,3%, соответственно [17]. Но, как следует из рекомендаций [18], агрегационная способность тромбоцитов на терапии, превышает 46% при приеме АСК.

Примерно до 30% нечувствительности к АСК связано с генетической наследственностью. Генетический полиморфизм играет определенную роль в формировании феномена нечувствительности к аспирину. Есть небольшие исследования, обнаружившие связь мутантного аллеля 842, генетического варианта 842G, полиморфизма G765C, расположенного в промоторной области ЦОГ-2 и ответом тромбоцитов на аспирин [19].

Важным и иногда недооцениваемым фактором является несоблюдение режима антиагрегантной терапии пациентом.

У значительной части пациентов отмечается недостаточно высокая комплаентность к длительному профилактическому приему АСК (44–71%), что сопровождается снижением антитромбоцитарного эффекта препарата и повышением в 2–3 раза риска осложнений, включая инфаркт миокарда (ИМ), ишемический инсульт (ИИ) и др. Улучшить комплаентность пациентов к приему АСК возможно за счет улучшения сотрудничества между врачом и пациентом, информирования и убеждения пациентов в необходимости соблюдения рекомендаций; важное значение имеет назначение кишечнорастворимых форм АСК, улучшающих переносимость препарата. Перспективными являются подходы, основанные на использовании современных упаковок (календарные блистеры) и информационных технологий (телефонные коммуникации, MGMM) [20].

При вторичной профилактике ССЗ после перенесенного ИМ факторами риска снижения комплаентности пациентов были: молодой возраст, наличие депрессии, необходимость принимать несколько препаратов сразу. Вместе с тем было установлено, что приверженность к лечению повышалась у тех больных, у которых медицинская страховка покрывала больше расходов на лечение, а также у пациентов, имевших хорошую социальную поддержку [21].

По результатам исследования ФОРПОСТ, выявлена низкая приверженность к лечению при длительном приеме ацетилсалициловой кислоты у пациентов, перенесших острый коронарный синдром: 74,9% пациентов сообщали, что приостанавливали или полностью прекращали прием препарата и лишь 16,2% были полностью приверженными к длительной терапии препаратами АСК. Пациенты достоверно чаще прекращали прием обычной и буферизованной форм АСК по сравнению с кишечнорастворимыми формами препарата. Наиболее распространенными причинами низкой приверженности пациентов к лечению при приеме АСК были опасение или развитие нежелательных лекарственных реакций – 47,1%, а также пропуск приема препарата по причине забывчивости – 25,4%. Одни из наиболее низких показателей комплаентности отмечались к приему «обычной» таблетки АСК (по данным оценки с помощью 10-балльной визуальной аналоговой шкалы средняя оценка $6,9 \pm 1,4$ балла), а высокая приверженность наблюдалась к приему кишечнорастворимых форм АСК (средняя оценка $8,3 \pm 1,4$ балла) [22].

Несмотря на длительную историю применения и широкое использование кишечнорастворимого аспирина в клинической практике, вопрос о влиянии кишечнорастворимого покрытия на растворимость, абсорбцию и антитромбоцитарные эффекты препарата остается предметом дискуссии и активных исследований. В обзоре P.F. Haastrup

et al. (2015) после отбора было проанализировано 7 исследований влияния кишечного покрытия на фармакокинетику и антитромбоцитарные эффекты аспирина в низких дозах [23]. По мнению авторов обзора, кишечнорастворимое покрытие в некоторой степени может влиять на фармакокинетику аспирина, снижая его биодоступность вследствие более медленного высвобождения, абсорбции в меньших концентрациях и в течение более длительного периода времени. Для достижения достаточного антитромбоцитарного эффекта, сопоставимого с таковым при приеме обычного аспирина, кишечнорастворимый аспирин, вероятно, необходимо назначать в несколько больших дозах и принимать дольше. Согласно результатам проведенного анализа, антитромбоцитарный эффект кишечнорастворимого аспирина, эквивалентный таковому для обычного аспирина, развивается после как минимум недели лечения и приема в дозах, превышающих 75 мг, а именно – 81 мг и 100 мг.

По данным регистра кардиоваскулярных заболеваний (РЕКВАЗА), доля пациентов, приверженных к приему антиагрегантов, составила 70,0%. По результатам опроса по опроснику Мориски-Грина, только 19,0% пациентов являются высоко приверженными к лечению [24].

Иногда проблемы приверженности к терапии связаны с недостаточным назначением аспирина самими врачами. Украинское многоцентровое исследование ПОЗИТИВ продемонстрировало, что антитромбоцитарные препараты не принимали 25,45% амбулаторных больных, ранее перенесших инфаркт миокарда. Часто не назначение препарата связано с опасением развития побочных эффектов, либо возникающие реакции со стороны ЖКТ приводят к отмене препарата.

Существует следующие пути улучшения приверженности пациентов к антиромботической терапии:

- проведение бесед о необходимости соблюдения режима применения препарата, о последствиях прекращения терапии и возможных побочных явлениях;
- повышенное внимание к пациентам, у которых возможен риск прерывания лечения;
- постоянный контроль наличия/отсутствия незначительных побочных явлений;
- в случае необходимости – исследование функции тромбоцитов;
- оценка целесообразности снижения дозы аспирина вместо отказа от него;
- рекомендации по прекращению терапии дезагрегантами в случае малотравматичных хирургических манипуляций, стоматологических процедур;
- междисциплинарный контакт со специалистами, участвующими в лечении конкретного пациента.

Ведь только в условиях постоянного двустороннего сотрудничества можно добиться максимального эффекта от продолжительной терапии.

ВЫВОД

Таким образом, эффективность лекарственной терапии определяется приверженностью па-

циента к лечению, что обуславливает необходимость ее изучения в реальной клинической практике.

ЛИТЕРАТУРА

1. Rosamond W., Flegal K., Furie K. et al. Heart disease and stroke statistics-2008 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. // *Circulation* 2008; 117(4):e25–146.
2. Курбанов Р.Д., Уринов О. Профилактика основных факторов риска- основа снижения смертности от сердечно сосудистых заболеваний // *Здравоохранение Узбекистана*. 2011; №41.
3. Аляви А.Л., Латипова Н.С. Применение ацетилсалициловой кислоты для предотвращения и лечения тромботических осложнений при ишемической болезни сердца. 2006; 1:58–62.
4. McConnel H. Collaborative meta-analysis of randomized trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. // *Br Med J* 2002; 324:71–86.
5. Komarov A.L., Shakhmatova O.O., Ilyushchenko T.A., et al. Factors Determining Prognosis of Patients With Stable Ischemic Heart Disease (Results of a Five Years Prospective Study) // *Kardiologia*. – 2012. – Vol. 52. №1. – P. 4–14.
6. Пучиньян Н.Ф., Фурман Н.В., Довгалевский Я.П. Возможности использования оптической агрегометрии для выявления больных ишемической болезнью сердца с резистентностью к ацетилсалициловой кислоте. // *Клиническая медицина* 2013; 1:37–41.
7. Gawaz M., editor. Blood platelets – clinical relevance. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2010.
8. Borna C., Lazarowski E., van Heusden C. et al. Resistance to aspirin is increased by ST-elevation myocardial infarction and correlates with adenosine diphosphate levels. // *Thromb J* 2005; 3: 10.
9. Политидис Р.Р., Лянг О.В., Кобелевская Н.В., Огурцов П.П., Кочетов А.Г. Клинические и лабораторные предикторы развития агрегационной аспиринорезистентности у больных с ИБС. // *Вестник последипломного медицинского образования*. 2017; 4:55–63.
10. Усачева Е.В. и соавт. Оценка эффективности антитромбоцитарной терапии у пациентов с коронарным атеросклерозом по показателям спонтанной агрегации тромбоцитов // *Сибирский медицинский журнал*, 2013, №8: 67–70.
11. Brar S.S., Ten Berg J., Marcucci R. et al. Impact of platelet reactivity on clinical outcomes after percutaneous coronary intervention a collaborative meta-analysis of individual participant data. // *J Am Coll Cardiol* 2011; 58(19):1945–1954.
12. Gurbel P.A., Antonino M.J., Bliden K.P. et al. Platelet reactivity to adenosine diphosphate and long-term ischemic event occurrence following percutaneous coronary intervention: a potential antiplatelet therapeutic target. // *Platelets* 2008; 19(8): 595–604.
13. Sibbing D., Morath T., Braun S. et al. Clopidogrel response status assessed with Multiplate point-of care analysis and the incidence and timing of stent thrombosis over six months following coronary stenting. // *Thromb Haemost* 2010; 103:151–59.
14. Geisler T., Zurn Ch., Simonenko R. et al. Early but not late stent thrombosis is influenced by residual platelet aggregation in patients undergoing coronary interventions. // *Eur Heart J* 2010; 31: 59–66.
15. Breet N.J., van Werkum J.W., Bouman H.J. et al. Comparison of platelet function tests in predicting clinical outcome in patients undergoing coronary stent implantation. // *J Am Med Assoc* 2010; 303: 754–62.
16. Cox D., Maree A.O., Dooley M. et al. Effect of enteric coating on antiplatelet activity of low-dose aspirin in healthy volunteers. // *Stroke* 2006; 37:8:2153–2158.
17. Ломоносова А.А., Мазур Н.А., Золозова Е.А., Саютина Е.В., Чигинева В.В., Шестакова Н.В. Остаточная реактивность тромбоцитов на терапии ингибиторами циклооксигеназы или рецепторов аденозиндифосфата. // *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2012;8(2): 168–172.
18. Bonello L., Tantry U.S., Marcucci R. et al. Consensus and future directions on the definition of high on-treatment platelet reactivity to adenosine diphosphate. // *J Am Coll Cardiol* 2010; 56: 919–933.
19. Gawaz M., editor. Blood platelets – clinical relevance. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2010.
20. Рафальский В.В., Багликов А.Н. Комплаентность – определяющий фактор эффективности профилактического применения ацетилсалициловой кислоты. // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2011. №2. С. 102–109.
21. Castellano J.M., Bueno H., Fuster V. The cardiovascular polypill: clinical data and ongoing studies. // *International journal of cardiology*/ 2015; 201(1):8–14.
22. Багликов А.Н., Рафальский В.В. Значение приверженности пациентов к лечению при длительном приеме ацетилсалициловой кислоты у пациентов, перенесших острый коронарный синдром: результаты исследования ФОРПОСТ. // *Кардиология* 2012; 9:22–28.
23. Haastrup P.F., Gronlykke T., Jarbol D.E. Enteric coating can lead to reduced antiplatelet effect of low-dose acetylsalicylic acid // *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.* – 2015. – Vol. 116, №3. – P. 212–215.
24. Переверзева К.Г., Селезнев С.В., Воробьев А.Н., Мосейчук К.А., Лукьянов М.М., Лукина Ю.В. Приверженность к лечению пациентов с ишемической болезнью сердца по данным регистра кардиоваскулярных заболеваний (РЕКВАЗА). // *Наука молодых*. 2017; 14–21.