

симпатовагинальный баланс (LF/HF). Протокол исследования включал регистрацию 5-минутных интервалов на разных этапах интраоперационного периода. Сравнение проводилось с величинами, определенными у 13 здоровых добровольцев (контрольная группа).

Статистическую обработку полученных результатов осуществляли с помощью программы Excel 6.0 методом вариационной статистики.

Результаты и обсуждение. Изучение показателей variability сердечного ритма (таблица) в 1-й группе выявило достоверное увеличение показателей VLF, LF и HF на этапе наложения карбоксиперитонеума. Так, VLF, по которым судят об активации центров энергетического обмена, связанные с терморегуляцией и гуморальными системами, такими как ренин-ангиотензиновая, превышал значения контрольной группы в 2,3-3,5 раза на протяжении всего периода наблюдения, за исключением начала и конца операции. LF, отражающий симпатическую регуляцию сердечного ритма, в данной группе был достоверно больше, чем в группе здоровых людей, начиная с этапа премедикации. HF, имеющий кардиореспираторное взаимоотношение в зависимости от содержания в крови кислорода и углекислого газа [Ноздрачев А.Д., Погорелов А.П., 1981] и позволяющий судить о состоянии парасимпатической иннервации превышал контрольные значения в 5,1 раз на этапе наложения карбоксиперитонеума. Сравнение LF/HF, позволяющего оценить баланс между симпатической и парасимпатической системами, обнаружило его увеличение до начала и к концу оперативного вме-

шательства. В то же время, общая мощность спектра, характеризующая нейрогуморальную регуляцию по сравнению с исходными данными снижалась на всех этапах операции как в 1-й, так и во 2-й группе, возрастая в 2,5 раза к моменту окончания операции.

Анализ ритмограммы ВСР во 2-й группе показал, что увеличение VLF, LF, в отличие от 1-й группы наблюдалось на этапе окончания операции, а на этапе наложения карбоксиперитонеума наоборот отмечалось снижение показателей VLF в 4,6 раз и LF в 1,3 раза, чем в контрольной группе, нормализуясь только после экстубации больного. Вместе с тем в исследуемой группе, HF оставался в пределах нормы почти на всех этапах операции, за исключением интубации. По сравнению с 1-й группой отмечается более существенное увеличение соотношения LF/HF до начала и к концу операции.

Таким образом, результаты полученных исследований ВСР на этапах лапароскопических операций свидетельствуют о том, что при использовании изофлюрана в комбинации с фентанилом и рекофолом в интраоперационном периоде у больных с ЖКБ отмечается преобладание симпатикотонических влияний. Также следует отметить, что применение ТВА на основе тиопентала натрия, фентанила и рекофола в большей степени способствует сохранению симпато-вагусного баланса, централизации управления сердечным ритмом и позволяет избежать негативных гемодинамических сдвигов, связанных с вегетативной дисфункцией.

N.Akhmadiar

HEART RATE VARIABILITY UPON THE LAPAROSCOPIC OPERATIONS UNDER THE CONDITIONS OF THE DIFFERENT KINDS OF THE ANESTHESIA

National scientific medical center, Astana, Republic of Kazakhstan

ABSTRACT:

The heart rate variability of the patients with the gallstone diseases the operations on stage of the operations of the laparoscopic cholecystectomy in condition different variant anaesthesia is considered in this article.

The data were received that during the use of isoflurane as component of anesthetic allowances in combinations with fentanyl and recool in intraoperative period of the patients with the gallstone diseases is noted the prevalence of sympathicotonic influences. Using of the thiopental sodium, fentanyl and recool beside given patients on estimation of rhythmogramm in greater degree promotes the conservation of the symptom-vagystic balance .

Keywords:

heart rate variability, laparoscopic cholecystectomy, anesthesia

© Jashi V.V. , 2007.

В.В.Джаши

РЕЗИСТЕНТНОСТЬ К АСПИРИНУ: ОБЗОР СОВРЕМЕННЫХ ПРЕДСТАВЛЕНИЙ О ВОЗМОЖНЫХ МЕХАНИЗМАХ

Московская Медицинская Академия им. И.М.Сеченова, Москва, Россия

Реферат:

Антиагрегантная терапия является одной из основ лечения атеротромботических осложнений сердечно-сосудистых заболеваний, а аспирин - самым назначаемым препаратом из этой группы. Несмотря на его доказанную эффективность, многие пациенты, принимающие аспирин, испытывают сердечно-сосудистые катастрофы. Механизм резистентности до сих пор точно не изучен, однако известно, что в него могут быть вовлечены различные факторы, начиная от плохой приверженности к лечению, и заканчивая генетическим полиморфизмом гликопротеиновых рецепторов тромбоцитов. Очевидно, что необходимы дальнейшие исследования на эту тему, так как знание точного механизма резистентности поможет оптимизировать терапию и предотвратить большое количество атеротромботических осложнений.

Ключевые слова:

антиагрегантная терапия, аспирин, механизм резистентности, резистентность к аспирину

Введение

Антиагрегантная терапия представляет собой основу лечения и профилактики атеротромботических осложнений заболеваний сердечно-сосудистой системы. Ацетилсалициловая кислота (АСК), в свою очередь, является самым назначаемым препаратом из этой группы. Его эффективность в первичной и вторичной профилактике ИМ, инсультов и сердечно-сосудистой смерти была доказана во многих клинических исследованиях, обобщением которых занимается группа исследователей изучающих проблемы тромбообразования (Antithrombotic Trialists' Collaboration, АТС). Так, в 1994 году были опубликованы результаты мета-анализа, в который вошли 174 различных исследования, включивших в себя более 100000 человек, получавших длительную терапию антиагрегантами (в основном аспирином) [1, 2]. В итоге было продемонстрировано снижение риска возникновения инфаркта миокарда на 33%. Следующий мета-анализ клинических испытаний АТС был проведен на основании данных 287 исследований, включивших в себя 135000 пациентов, входящих в группу высокого риска, т.е. имевших в анамнезе инфаркт миокарда (ИМ), острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) и/или транзиторные ишемические атаки (ТИА), а также больных со стенокардией, острым ИМ, фибрилляцией предсердий и атеросклеротическим поражением периферических сосудов. В итоге прием антиагрегантов (в основном АСК в дозе 75 или 150 мг) был ассоциирован со снижением риска возникновения ИМ на 34%, ОНМК на 25%, а общая сердечно-сосудистая смертность была снижена на 17% по сравнению с контрольной группой [3].

Резистентность

Несмотря на внушительное количество исследований, доказавших эффективность АСК в качестве профилактики атеротромботических осложнений сердечно-сосудистых заболеваний, в последние годы в научной литературе стали появляться сведения о так называемой «резистентности» к аспирину. В широком смысле резистентность означает возникновение сердечно-сосудистых катастроф у пациентов постоянно принимающих аспирин или другой антиагрегант [8]. С фармакодинамической точки зрения, резистентность к аспирину – это его неспособность снизить агрегацию тромбоцитов, измеренную различными способами *in vivo* и *in vitro*, однако, необходимо отметить, что единого мнения относительно определения понятия «резистентность» до сих пор не существует. Это связано в основном с тем, что до настоящего времени не разработан ни один достаточно чувствительный и специфичный тест, позволяющий оценить агрегацию тромбоцитов под влиянием того или иного антиагреганта.

Клиническое значение

По данным различных исследований количество пациентов, резистентных к аспирину, колеблется от 5 до 60% [9-12]. Принимая во внимание тот факт, что миллионы людей по всему миру принимают АСК, нетрудно себе представить, какое значение этот феномен имеет для практической медицины, ведь по сути, многие пациенты оказываются без адекватной антиагрегантной терапии.

Актуальность феномена резистентности к антиагрегантам также можно оценить, имея представление о том, как он влияет на частоту сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений (таких как ОНМК, ИМ) и в общем на сердечно-сосудистую смертность. На настоящее время были проведены несколько исследований,

которые показали связь резистентности к аспирину с возникновением сердечнососудистых катастроф.

Одной из первых работ было когортное исследование, включившее 181 пациента с ОНМК длительного времени получавших большие дозы аспирина (по 500 мг 3 раза в день), среди которых было выявлено резистентность у 30% [4]. Grundmann et al. обнаружили значительно большее количество аспирино-резистентных лиц (34%) среди больных, перенесших инсульты или ИМ по сравнению с группой, не имевшей сердечно-сосудистых катастроф в анамнезе [5]. Mueller et al. в свою очередь продемонстрировали 40% резистентность к АСК у лиц с повторной окклюзией периферических артерий спустя 18 месяцев после проведенной ангиопластики [6]. В 2003 году было проведено проспективное рандомизированное исследование, включившее 326 пациентов, в течение 2 лет получавших аспирин. У 17(5%) пациентов с лабораторно доказанной резистентностью (с помощью оптической агрегометрии), риск смерти, ИМ или инсульта был в три раза выше ($p=0.03$) [7].

Возможные механизмы

Несмотря на то, что механизм действия аспирина, направленный на ацетилирование ЦОГ-1 и приводящий к подавлению синтеза тромбксана А2 хорошо известен [13,14], механизм резистентности до сих пор точно не установлен. По всей вероятности ответом на этот вопрос может служить комбинация генетических, биологических и клинических факторов (рис. 1).

Среди возможных генетических факторов резистентности можно выделить полиморфизм ЦОГ-1 и гликопротеиновых рецепторов Пб/Ша [18]. Для Ша субединицы были выделены аллели P1A1/A2 и P1A2/A2, ассоциированные с усилением экспрессии гликопротеина Пб/Ша на поверхности тромбоцитов и увеличением афинности к фибриногену, приводя, таким образом, к большему риску сердечно-сосудистых катастроф [19]. Несмотря на привлекательность генетической теории происхождения резистентности, она является достаточно спорной. Так, в исследовании Helgason et al. [20] было продемонстрировано, что резистентность к аспирину носит непостоянный характер и может изменяться со временем. Особенно исследования был тот факт, что агрегометрия проводилась неоднократно в течение периода 33 месяцев. В результате было определено, что у некоторых пациентов с первоначально выявленной резистентностью к аспирину он оказывал четкий антиагрегантный эффект через определенное время. Таким образом, генетический полиморфизм не может объяснить такой флюктуирующий характер резистентности, поэтому безусловный интерес представляют исследования роли других возможных факторов.



Рис. 1.
Возможные механизмы резистентности к аспирину

Contact Information:

Д-р В.В. Джашаи

E-Mail: v.jashi@gmail.com

Некоторые авторы выделяют отсутствие приверженности к лечению в качестве основной причины резистентности. Cotter et al. [21] обнаружили, что в группе из 73 пациентов, перенесших ИМ и принимавших АСК, процент лиц с сердечно-сосудистыми катастрофами был выше среди больных с плохой приверженностью к лечению (42%) по сравнению с теми, кто принимал препарат постоянно (6%) или был резистентен (11%).

Продолжительность лечения аспирином может также вносить свой вклад в развитие резистентности, как было показано в исследовании Pulcinelli et al. [17], в котором изучалась эффективность АСК в отношении агрегации тромбоцитов у 150 пациентов. В итоге, несмотря на адекватное снижение агрегации через 2 месяца после начала лечения аспирином, в более долгосрочной перспективе наблюдалось постоянное снижение чувствительности к нему.

Клинический интерес может представлять и фармакодинамическое взаимодействие АСК с ибупрофеном, снижающим его антиагрегантный эффект из-за конкурентного взаимодействия в активном центре фермента ЦОГ-1 [22,23], что было подтверждено в исследовании, проведенном McDonald и Wei [15]. В результате было показано увеличение относительного риска сердечно-сосудистой смерти у пациентов, одновременно принимавших аспирин и ибупрофен по сравнению с группой принимавшей только АСК.

Одним из объяснений резистентности к аспирину может служить и тот факт, что помимо ТХА₂-ассоциированной активации тромбоцитов существуют другие независимые пути, происходящие при участии таких веществ, как тромбин, АДФ, адреналин или коллаген (рис. 2). Так, в своей работе Hurlen et al. [16] отметили, что среди пациентов с ИМ в анамнезе, аспирин был не способен снизить агрегацию тромбоцитов, вызванную физической нагрузкой. Это наблюдение дает основание предположить, что антиагрегантный эффект аспирина может сводиться к минимуму во время физической нагрузки или психоэмоционального стресса, приводящих к повышению уровня катехоламинов.

Альтернативные пути синтеза ТХА₂ также могут объяснять неэффективность АСК в отношении агрегации. Так, например, в макрофагах и эндотелиальных клетках под воздействием различных воспалительных стимулов происходит индукция ЦОГ-2 [24], приводя к значительному увеличению синтеза ТХА₂. 8-iso-PGF₂, образующегося в результате перекисного окисления липидов и обнаруживающегося у больных со стенокар-

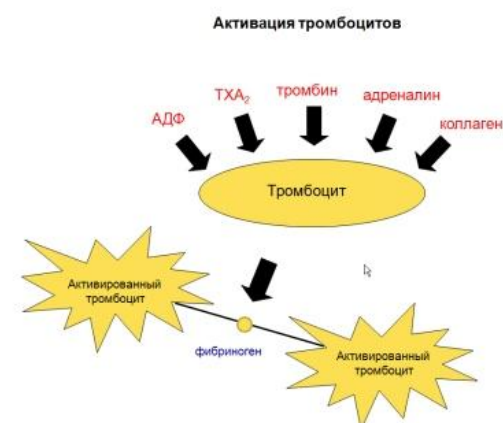


Рис. 2.
Схема активации тромбоцита

дией, сахарным диабетом, гиперлипидемией, а также у курильщиков, который обладает свойствами близкими к ТХА₂, активируя таким образом агрегацию тромбоцитов. Более того, это соединение, действуя как вазоконстриктор, возможно, играет определенную роль в амплификации ответа тромбоцитов на различные стимулы [25].

Изменение экспрессии ЦОГ-2 также может быть причиной резистентности. Тогда как ЦОГ-1 экспрессируется практически во всех типах клеток организма на постоянном уровне, синтез ЦОГ-2 происходит только под воздействием воспалительных стимулов в моноцитах, макрофагах, сосудистом эндотелии, а также тромбоцитах [28]. Связь между резистентностью к аспирину и экспрессией ЦОГ-2 была исследована у 93 пациентов, перенесших АКШ [26]. После операции пациентам была назначена терапия 100 мг аспирина в день. Активность экспрессии ЦОГ-2 измерялась при помощи вестерн-блоттинга, а в качестве метода, позволяющего определить уровень агрегации тромбоцитов, использовалась оптическая агрегометрия с добавлением АСК в условиях *in vitro*. Через пять дней после проведения АКШ и назначения аспирина было показано значительное увеличение агрегации тромбоцитов, совпадавшее с 15-кратным усилением экспрессии ЦОГ-2. Через 10 дней уровень экспрессии этого фермента вернулся к нормальным значениям, подтверждая, таким образом, возможное наличие связи между гиперэкспрессией ЦОГ-2 и резистентностью к аспирину.

Коллаген давно известен как мощный активатор тромбоцитов и в случае повреждения является инициатором их агрегации, поэтому можно предположить, что при повышенной их чувствительности к коллагену мы будем наблюдать снижение или отсутствие антиагрегантного эффекта у АСК. В Японии было проведено исследование на восьми пациентах, которые были разделены на две группы в зависимости от времени кровотечения до и после приема 324 мг аспирина [27]. Трое из восьми человек были признаны резистентными к аспирину, так как время кровотечения увеличилось меньше чем на два стандартных квадратичных отклонения после приема АСК. При агрегометрии оказалось, что концентрация коллагена, необходимая для продуцирования 50% от максимальной агрегации тромбоцитов, была значительно выше у аспириночувствительных пациентов. Из-за малого количества испытуемых результаты не могут быть статистически значимыми, однако это дает почву для дальнейших исследований.

Выводы

Очевидно, что феномен резистентности к АСК заслуживает пристального внимания и требует дальнейшего детального изучения. В первую очередь необходимо дать четкое определение резистентности к антиагрегантам, ее механизм, а также доступный метод для ее оценки. Кроме того, необходимо проведение исследований для выявления индивидуальных особенностей ответа на прием антиагрегантов, оценить распространенность проблемы и провести дальнейшее изучение возможных путей ее решения, и, возможно, поставить вопрос о поиске более эффективной альтернативы существующей антиагрегантной терапии.

Литература:

1. Antiplatelet Trialists' collaboration. Collaborative overview of randomized trials of Antiplatelet therapy—I: prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged Antiplatelet therapy in various categories of patients. *BMJ*.1994; 308:81-106.
2. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. Randomized trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction:

- ISIS-2. Lancet. 1988;2:349-360.
3. Antithrombotic Trialists Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomized trials of Antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002;324:71-86.
 4. Grottemeyer KH, Scharafinski HW, Husstedt IW. Two-year follow-up of aspirin responder and aspirin non-responders. A pilot-study including 180 post-stroke patients. *Thromb Res.* 1993;71(5):397-403.
 5. Grundmann K, Jaschonek K, Kleine B, Dichgans J, Topka H. Aspirin non-responder status in patients with recurrent cerebral ischemic attacks. *J Neurol.* 2003;250(1):63-6.
 6. Mueller MR, Salat A, Stangl P, Murabito M, Pulaki S, et al. Variable platelet response to low-dose ASA and the risk of limb deterioration in patients submitted to peripheral arterial angioplasty. *Thromb Haemost.* 1997;78(3):1003-7.
 7. Gum PA, Kottke-Marchant K, Welsh PA, White J, Topol EJ. A prospective, blinded determination of the natural history of aspirin resistance among stable patients with cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol.* 2003;41(6):961-5.
 8. Christopher P. Martin, Robert L. Talbert. Aspirin Resistance: An evaluation of Current Evidence and Measurement Methods. *Pharmacotherapy.* 2005; 25(7):942-953.
 9. Hankey GJ, Eikelboom JW. Aspirin resistance. *Lancet.* 2006;367(9510):606-17.
 10. Topol EJ, Easton D, Harrington RA, Amarenco P, Califf RM, Graffagnino C, Davis S, Diener H-C, Ferguson J, Fitzgerald D, Granett J, Shuaib A, Koudstaal PJ, Theroux P, Van de Werf F, Sigmon K, Pieper K, Vallee M, Willerson JT. Randomized, double-blind, placebo-controlled, international trial of the oral IIb/IIIa antagonist lotrafiban in coronary and cerebrovascular disease. *Circulation* 2003;108:399-406.
 11. Bhatt DL, Chew DP, Hirsch AT, Ringleb PA, Hacke W, Topol EJ. Superiority of clopidogrel versus aspirin in patients with prior cardiac surgery. *Circulation* 2001;103:363-368.
 12. Chen W-H, Lee PY, Ng W, Yat-Yin Kwok J, Cheng X, Tse HF, Lau CP. 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.
 13. Bhatt DL, Topol EJ. Antiplatelet and anticoagulant therapy in the secondary prevention of ischemic heart disease. *Med Clin North Am* 2000;84:163-179.
 14. J.C.Hostetter, D.L.Bhatt. The expanding role of Antiplatelet agents in coronary artery disease. *Minerva Cardioangiol* 2003; 51:531-46.
 15. MacDonald TM, Wei L. Effect of ibuprofen on cardioprotective effect of aspirin. *Lancet* 2003; 361:573-4.
 16. Hurlen M, Seljeflot I, Arnesen H. Increased platelet aggregability during exercise in patients with previous myocardial infarction. Lack of inhibition by aspirin. *Thromb Res.* 2000;99(5):487-94.
 17. Pulcinelli FM, Pignatelli P, Celestini A, Riondino S, Gazzaniga PP, Violi F. Inhibition of platelet aggregation by aspirin progressively decreases in long-term treated patients. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43(6):979-84.
 18. Cipollone F, Rocca B, Patrono C. Cyclooxygenase-2 expression and inhibition in atherothrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2004;24(2):246-55.
 19. Newman PJ, Derbes RS, Aster RH. The human platelet alloantigens PLA1 and PLA2 are associated with a leucine33/proline33 amino acid polymorphism in membrane glycoprotein IIIa, and are distinguishable by DNA typing. *J Clin Invest* 1989;83:778-81.
 20. Helgason CM et al. (1994) Development of aspirin resistance in persons with previous ischemic stroke. *Stroke* 25: 2331-2336.
 21. Cotter G, Shemesh E, Zehavi M, Dinur I, Rudnick A, Milo O, et al. Lack of aspirin effect: aspirin resistance or resistance to taking aspirin? *Am Heart J.* 2004;147(2):293-300.
 22. Ray WA, Stein CM, Hall K, Daugherty JR, Griffin MR. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and risk of serious coronary heart disease: an observational cohort study. *Lancet* 2002;359:118-23.
 23. Livio V, Delmaschio A, Cerletti C, deGaetano G. Indomethacin prevents long-lasting inhibitory effects of aspirin on human platelet cyclooxygenase. *Prostaglandins* 1982; 23:787-96.
 24. Cipollone F, Rocca B, Patrono C. Cyclooxygenase-2 expression and inhibition in atherothrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2004;24(2):246-55.
 25. Patrono C, Collier B, Dalen JE, FitzGerald GA, Fuster V, Gent M, et al. Platelet-active drugs: the relationships among dose, effectiveness, and side effects. *Chest.* 2001;119(1 suppl.):39S-63S.
 26. Zimmerman N, Wenk A, Kim U, et al. Functional and biochemical evaluation of platelet aspirin resistance after coronary artery bypass surgery. *Circulation* 2003;108:542-7.
 27. Kawasaki T, Ozeki Y, Igawa T, Kambayashi J. Increased platelet sensitivity to collagen in individuals resistant to low-dose aspirin. *Stroke* 2000;31:591-5.
 28. Weber AA, Zimmerman KC, Meyer-Kirchraht J, Schoer K. Cyclooxygenase-2 in human platelets as a possible factor in aspirin resistance. *Lancet* 1999;353:900.

V.V.Jashi

ASPIRIN RESISTANCE: REVIEW OF POSSIBLE MECHANISMS

Moscow Medical Academy named after I.M. Sechenov, Moscow, Russia

ABSTRACT:

Antiplatelet therapy is cornerstone of cardiovascular medicine and aspirin is a basic drug from this pharmacological group. Despite its proven clinical efficacy in both the primary and secondary prevention of myocardial infarction, stroke and cardiovascular death patients taking aspirin continue to suffer complications. The mechanisms of resistance are still not well understood, but there are various clinical, biological and genetic factors which can contribute to this phenomenon. They range from non-compliance to genetic polymorphism. Further studies are still required in order to be aware of the exact mechanisms of aspirin resistance and develop new treatment strategies, thus improving disease management of millions of patients. In this paper we presented an overview of possible mechanisms.

Keywords:

antiplatelet therapy, aspirin, aspirin resistance, mechanism of resistance