

РОДИОНОВА

ОЛЬГА ВАЛЕНТИНОВНА

КЛИНИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ИЗМЕНЕНИЙ АГРЕГАЦИИ
ТРОМБОЦИТОВ НА ФОНЕ ПРИЕМА АНТИТРОМБОЦИТАРНЫХ
ПРЕПАРАТОВ У ПАЦИЕНТОВ С НАРУШЕНИЯМИ МОЗГОВОГО
КРОВООБРАЩЕНИЯ В АНАМНЕЗЕ

14.01.11 – Нервные болезни

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург

2017

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель: Сорокоумов Виктор Александрович
доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты: Михайлов Владимир Алексеевич
доктор медицинских наук, заместитель директора по инновационному научному развитию и международному сотрудничеству, главный научный сотрудник, научный руководитель отделения реабилитации психоневрологических больных Федерального Государственного бюджетного учреждения «Национальный исследовательский центр психиатрии и неврологии имени В.М. Бехтерева» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Гайковая Лариса Борисовна
доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой биологической и общей химии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Ведущая организация: ФГБВОУ ВО «Военно-Медицинская академия им. С.М. Кирова»

Защита состоится «__» _____ 2018 года, в _____ часов на заседании диссертационного совета Д 208.054.02 при ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» МЗ РФ (191014, г. Санкт-Петербург, ул. Маяковского, д.12).

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке РНХИ им. проф. А.Л. Поленова

Автореферат диссертации разослан «__» _____ 2018 г

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук, профессор Иванова Наталия Евгеньевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

В настоящий момент инсульт остается одной из ведущих причин смертности и инвалидизации в мире, в том числе и в России. Снижается, но остается достаточно высокой заболеваемость повторными острыми нарушениями мозгового кровообращения (ОНМК), а почти четверть пациентов с повторными ОНМК – погибают (Гусев Е.И. и др., 2007, Стаховская Л.В. и др., 2014).

В патогенезе ишемического инсульта (ИИ) ведущую роль играет агрегация тромбоцитов (Смертина Е.Г. и др., 2008; Angiolillo D. J. et al., 2010; Nieswandt B., Pleines I., Bender M., 2011).

Получены достоверные данные о том, что прием антитромбоцитарных препаратов уменьшает риск развития острых сосудистых эпизодов, в том числе ишемических инсультов, на 25% (Antiplatelet Trialists' Collaboration, 2002). Все пациенты с некардиоэмболическим ИИ должны получать в качестве вторичной профилактики антиагрегантные препараты; в неврологии наиболее распространенными в данной ситуации являются аспирин и клопидогрел (Guidelines for the Prevention of Stroke in Patients with Stroke and Transient Ischemic Attack, 2014). Все чаще возникает необходимость назначения двойной антиагрегантной терапии с учетом рекомендаций сочетанного назначения препаратов аспирина и клопидогрела в срок до 21-90 дней после транзиторной ишемической атаки (ТИА) или малого ишемического инсульта, активного развития хирургических методов профилактики ОНМК и наличия сочетанной кардиологической патологии. Но существует ряд факторов, влияющих на эффективность и безопасность антитромбоцитарной терапии – начиная от приверженности пациента к лечению, сопутствующей патологии и терапии и заканчивая генетической резистентностью к конкретному препарату (Dretzke J., Richard D. R., Lordkipanidzé M. et al., 2015)

Аспиринорезистентность встречается, по разным данным, у 5 - 28% пациентов (Столяр М.А. и др., 2012; Grundmann K. et al., 2003; Hovens M.C. et al., 2007; Feher G. et al., 2010; Labuz-Roszak B., Pierzchała K., Niewiadomska E. et al., 2015), резистентность к клопидогрелю в настоящий момент доказана и выявляется у 4 - 44% населения (Kuliczkowski W. et al., 2009).

Таким образом, в настоящий момент назрела абсолютно четкая клиническая необходимость исследования агрегации тромбоцитов на фоне приема антитромбоцитарных препаратов с целью контроля эффективности и безопасности данной терапии.

Степень разработанности темы

В 1962 г G.V. Born разработал метод исследования функциональной активности тромбоцитов (оптическая агрегатометрия по Борну), который использовался исключительно для диагностики патологии тромбоцитов (Born G.V., 1962). С 2000-х годов в литературе активно обсуждается вопрос влияния различных факторов на эффективность антиагрегантных препаратов, вопрос резистентности к ним с учетом наличия достаточного большого процента повторных сердечно-сосудистых осложнений (Довгалевский П.Я. и др., 2006; Bhatt D.L., Topol E.J., 2003; Akay O.M., Canturk Z, Akin E. et al., 2009; Oxley T. J. et al., 2011; Gorelick P. V., 2013). Разрабатываются новые методы исследования агрегации тромбоцитов (импедансная агрегатометрия, проточная цитометрия, методы point-of-care), что приводит к появлению попыток исследования агрегации на фоне антитромбоцитарной терапии. Сложности сопоставления результатов данных работ связаны с использованием различных методов оценки агрегации тромбоцитов и невозможностью полноценного сопоставления полученных результатов. В последнее десятилетие появляются работы (в основном в зарубежной литературе), которые включают в себя группы пациентов с ОНМК, но данные этих исследований также не дают однозначной оценки о необходимости и значимости исследования агрегации тромбоцитов на фоне приема антиагрегантных препаратов. Было показано, что отдельные тесты

могут быть полезны для снижения частоты повторных сердечно-сосудистых событий. Тем не менее, на сегодняшний день нет единого, общепризнанного метода исследования активности тромбоцитов на фоне терапии антиагрегантными препаратами, нет четких клинических рекомендаций о необходимости использования тестов оценки агрегации и возможной коррекции терапии на основе их результатов у пациентов неврологического профиля. Таким образом, отсутствие единого мнения по данному вопросу, малое количество отечественных работ по данной теме, делает актуальным дальнейшее проведение исследования в этой области.

Цель исследования

Улучшить контроль, оценку эффективности и безопасности антитромбоцитарной терапии у пациентов с нарушением мозгового кровообращения в анамнезе.

Задачи исследования

1. Выявить изменения показателей агрегации тромбоцитов на фоне приема антитромбоцитарных препаратов у пациентов с нарушениями мозгового кровообращения в анамнезе.
2. Определить количество пациентов с лабораторной резистентностью к препаратам ацетилсалициловой кислоты и клопидогрела.
3. Оценить изменения показателей агрегации тромбоцитов на фоне терапии антитромбоцитарными препаратами в зависимости от патогенетического варианта ишемического инсульта.
4. Установить значимость влияния сахарного диабета 2 типа на изменения агрегации тромбоцитов на фоне приема антитромбоцитарных препаратов.
5. Сопоставить изменения агрегации тромбоцитов с наличием повторных сосудистых событий, с регулярностью приема анти-тромбоцитарных препаратов, а также осложнениями данной терапии.

Научная новизна исследования

Впервые выявлены достоверные изменения показателей импедансной агрегатометрии на фоне различных антитромбоцитарных препаратов у пациентов с нарушением мозгового кровообращения в анамнезе. Впервые изучены различия в показателях импедансной агрегатометрии в зависимости от патогенетического варианта ишемического инсульта; сопоставлены изменения показателей импедансной агрегатометрии с наличием повторных сердечно-сосудистых событий, регулярностью приема антитромбоцитарных препаратов и осложнениями терапии у данной группы пациентов.

Теоретическая и практическая значимость работы

Установлено, что метод импедансной агрегатометрии может быть использован в клинической практике для оценки антиагрегантного действия препаратов аспирина, клопидогрела и их сочетания с целью повышения эффективности и безопасности данной терапии. Показана распространенность лабораторной резистентности к антитромбоцитарным препаратам, выявлена разница в антиагрегантном действии препаратов аспирина и клопидогрела у пациентов с различными патогенетическими подтипами ишемического инсульта в анамнезе, что позволяет выделить определенные группы пациентов с целью более тщательного контроля для уменьшения частоты сердечно-сосудистых осложнений. Сопоставлены изменения агрегации тромбоцитов с эпизодами повторных сердечно-сосудистых событий и осложнениями антитромбоцитарной терапии, что является теоретической предпосылкой для продолжения исследований в этом направлении.

Методология и методы исследования

В исследование было включено 343 пациента, у которых в анамнезе было диагностировано нарушение мозгового кровообращения и которые получают антиагрегантные препараты, и 65 пациентов, составивших группу сравнения. Исследование состояло из двух этапов:

1. Ретроспективный анализ историй болезни пациентов, наблюдающихся в 2013-2014 гг. на неврологическом отделении СПб ГБУЗ «ГКДЦ № 1»

2. Телефонное интервью включенных в исследование пациентов в 2017 году.

На основе полученной информации была сформирована база данных, которая позволила выделять группы и подгруппы пациентов по различным показателям и проводить статистический анализ соответственно целям и задачам исследования.

Положения, выносимые на защиту

1. Лабораторные методы оценки агрегации тромбоцитов на фоне приема антиагрегантных препаратов могут быть использованы в системе первичной и вторичной профилактики ишемического инсульта с целью повышения её эффективности и безопасности.

2. Возможность резистентности к антиагрегантным препаратам необходимо учитывать при ведении пациентов с нарушением мозгового кровообращения в анамнезе.

3. Агрегация тромбоцитов меняется под действием ряда факторов, таких как приверженность к терапии, пол, возраст, вес, наличие сопутствующих заболеваний, генетической изменчивости, длительности приёма препаратов, патогенетического подтипа ишемического инсульта. Это необходимо учитывать для оценки эффективности действия антиагрегантных препаратов на агрегацию тромбоцитов в динамике при ведении пациентов с нарушением мозгового кровообращения в анамнезе.

4. СД 2 типа ассоциирован с повышением реактивности тромбоцитов, развитием эндотелиальной дисфункции и гиперкоагуляции, а также нарушением процессов фибринолиза. Это приводит к увеличению риска сердечно-сосудистых осложнений и, по некоторым данным, ухудшает антиагрегантное действие АСК и клопидогрела. Наши данные не выявили значимого влияния СД 2 типа на выраженность антиагрегантного действия

антитромбоцитарных препаратов у пациентов с инсультом в анамнезе. Этот вопрос заслуживает дальнейшего изучения.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность полученных результатов подтверждается достаточным числом наблюдений, наличием группы сравнения и качественным статистическим анализом полученных данных.

Материалы диссертации доложены и обсуждены на конгрессе неврологов и нейрохирургов с международным участием с выездными заседаниями президиумов этих обществ «Успехи клинической неврологии и нейрохирургии в 2015 г» (Санкт-Петербург, 2015 г), на 14-й школе выходного дня для неврологов Санкт-Петербурга и Северо-западного Федерального округа РФ «Инновации в клинической неврологии» (Санкт-Петербург, 2016 г), на второй международной (русскоязычной) неврологической школе в Судак (Республика Крым, г. Судак, 2016 г), на 3-ем всемирном конгрессе «Controversies in thrombosis and Hemostasis (CiTH)» совместном с 8-й Всероссийской конференцией по клинической гемостазиологии и гемореологии (г. Москва, 2016 г), на конгрессе неврологов и нейрохирургов «Инновации в клинической неврологии в 2016 г» (Санкт-Петербург, 2016 г), на 15-й школе неврологов Санкт-Петербурга и Северо-западного федерального округа РФ «Инновации в клинической неврологии» (Санкт-Петербург, 2017 г).

Внедрение результатов исследования

Результаты исследования используются в практической деятельности Центра профилактики инсульта СПб ГБУЗ «ГКДЦ № 1» и неврологического отделения №1 клиники неврологии НИИ неврологии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, а также в учебном процессе на кафедре неврологии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России.

Вклад автора в проведенное исследование

Автор лично участвовала в получении научных результатов, изложенных в диссертации, отбирала пациентов, проводила анализ историй

болезни, выполняла статистический анализ результатов, а также оформляла их в виде рукописи и публикаций.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 141 странице, состоит из введения, описания материала и методов собственного исследования, трех глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, который включает 179 источника, из них 43 отечественных и 136 зарубежных. Диссертация иллюстрирована 29 таблицами и 9 рисунками.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Исследование проводилось с 2015 г по 2017 г и включало 2 этапа.

1. Ретроспективный анализ историй болезни пациентов, наблюдавшихся на неврологическом отделении СПб ГБУЗ «ГКДЦ № 1» в 2013-2014 гг, с целью формирования базы данных, включающей пол, возраст, основной и сопутствующий диагнозы, лабораторные показатели, информацию о всех принимаемых пациентом препаратах и их дозах, показатели импедансной агрегатометрии, выполненной с индукторами АДФ (аденозиндифосфат) и коллаген, показатели липидного обмена (холестерин общий, триглицериды, ЛПВП, ЛПНП, ЛПОНП, атерогенный индекс), показатели фибриногена, СРБ.
2. Телефонное интервью этих пациентов в 2017 г с целью выявления у них повторных сердечно-сосудистых событий (ССО) и осложнений антиагрегантной терапии.

Всего в исследование было включено 408 пациентов с нарушением мозгового кровообращения в анамнезе (ОНМК различных подтипов или ТИА и хроническим нарушением мозгового кровообращения (ХНМК)), из них 182 (44,6%) мужчины и 226 (55,4%) женщин. В исследование не включались пациенты в остром периоде нарушения мозгового кровообращения (срок между ОНМК и включением в исследование не менее 6 месяцев), пациенты с сопутствующими гематологическими заболеваниями и любыми другими хроническими заболеваниями в стадии декомпенсации.

Пациенты были поделены на 4 группы. В первую группу вошло 262 пациента, которые в качестве антиагрегантной терапии принимали ежедневно препараты ацетилсалициловой кислоты (АСК) в суточной дозе 75-100 мг. Средний возраст пациентов в данной группе составил 61 (56;67) год, 142 (54,20%) женщины и 120 (45,80%) мужчин. Во вторую группу вошли пациенты (n=51), которые ежедневно принимали препараты клопидогрела в суточной дозе 75 мг. Средний возраст пациентов в данной группе составил 62 (52;71) года, 26 (50,98%) женщин и 25 (49,02%) мужчин. Третью группу составили 17 пациентов (женщин 7 (41,18%), мужчин 10 (58,82%)), которые получали ежедневно двойную антиагрегантную терапию (ДАТ): препараты клопидогрела в суточной дозе 75 мг и АСК в суточной дозе 75-100 мг. Средний возраст пациентов в данной группе составил 61 (56;68) год. В четвертую группу вошли 65 пациентов, которые составили группу сравнения, так как не получали антиагрегантные препараты. В данную группу было включено 22 (33,85%) мужчины и 43 (66,15%) женщины. Средний возраст пациентов в этой группе составил 59 (50;64) лет. Пациенты, включенные в исследование, получали стандартную гипотензивную и гиполипидемическую терапию при наличии у них показаний.

Выделенные 4 группы пациентов сопоставимы между собой по полу и возрасту (критерий Хи-квадрат $p=0,26$; критерий Краскела-Уоллиса $p=0,168$).

Телефонное интервью было проведено у 228 (55,90%) пациентов, из них 167 (73,25%) получали препараты АСК, 33 (14,47%) – клопидогрела, 9 (3,95%) были на ДАТ и 11 (4,82%) входили в группу сравнения.

Полученные данные были подвергнуты статистической обработке с использованием пакета статистических программ SAS v9.4. Критерием статистической достоверности получаемых выводов считали общепринятую в интерпретации медико-биологических исследований величину $p<0,05$.

Изменения показателей агрегации тромбоцитов на фоне приема
антитромбоцитарных препаратов у пациентов с нарушениями мозгового
кровообращения в анамнезе

При анализе полученных данных выявлено, что у пациентов, получающих терапию препаратами АСК, достоверно укорачивается время начала агрегации тромбоцитов при использовании в качестве индуктора агрегации АДФ по сравнению с группой сравнения – 23,50 (12;37) сек против 34 (24;46) сек соответственно ($p=0,00018$). В тоже время у данной группы пациентов по сравнению с группой сравнения происходит достоверное ($p=0,00010$) удлинение Lag Time до 70 (61;82) сек и значимо ($p=0,00003$) уменьшается площадь под кривой агрегации до 53,35 (41,70;65) ом*сек при использовании в качестве индуктора коллагена против 62,70 (57,50;74,10) ом*сек в группе сравнения. Выявленные достоверные изменения коллаген-индуцированной агрегации тромбоцитов на фоне терапии АСК соответствуют механизму действия препарата, а именно блокированию циклооксигеназного пути активации тромбоцитов. При этом обнаруженный факт уменьшения времени начала агрегации тромбоцитов на фоне терапии АСК при использовании в качестве индуктора АДФ остается до конца не ясным и требует дальнейшего изучения.

Для второй группы пациентов, которые получали препараты клопидогрела 75 мг в сутки, также выявлена значимая гипоагрегация в отличии от группы сравнения, которая касается АДФ-индуцированной агрегации (согласно механизму действия клопидогрела), а именно – происходит достоверное уменьшение амплитуды агрегации до 7,00(2,00;12,00) ом ($p=0,000008$) и площади под кривой агрегации до 28,10 (9,70;51,50) ом*сек ($p=0,000086$).

Показатели импедансной агрегатометрии третьей группы пациентов, которые получали двойную антиагрегантную терапию, имели значимые различия с группой сравнения также в сторону гипоагрегации по следующим показателям:

- Lag Time (коллаген) удлинялась до 78,00(72,00;86,00) сек, $p=0,00021$;

- амплитуда (АДФ и коллаген) уменьшились до 4,00(1,00;6,00) ом, (p=0,000043) и 13,00(10,00;16,00) ом (p=0,0030) соответственно;
- площади под кривой агрегации (АДФ и коллаген) также уменьшались до 15,70(9,40;25,40) ом*сек (p=0,000121) и 36,50(30,30;50,90) ом*сек (p=0,000012) соответственно.

При сравнении агрегации тромбоцитов пациентов первых трех групп было выявлено, что у пациентов первой группы амплитуда (АДФ) и площадь под кривой агрегации (АДФ) значительно отличаются от таковых показателей пациентов второй (p=0,000000) и третьей группы (p=0,000021 и p=0,000007 соответственно). А по площади под кривой агрегации (коллаген) показатели импедансной агрегатометрии пациентов, получающих клопидогрел, значительно (p=0,029) отличаются от показателей пациентов, принимающих ДАТ – 61,05(41,80;67,70) ом*сек и 36,50(30,30;50,90) ом*сек соответственно. Полученные результаты объясняются механизмами действия применяемых препаратов, в связи с чем при терапии препаратами АСК целесообразно использовать в качестве индуктора коллаген, при терапии клопидогрелом – АДФ, а на фоне ДАТ значительно меняется агрегация тромбоцитов при использовании двух индукторов.

Также мы изучили изменение показателей импедансной агрегатометрии во времени на фоне приема различных антиагрегантных препаратов у пациентов с нарушением мозгового кровообращения в анамнезе. 66 пациентам оценка агрегации тромбоцитов методом импедансной агрегатометрии в 2013-2014 гг была выполнена дважды (через 9,86±0,70 месяцев). Из этих 66 пациентов 41 (62,12%) входил в первую группу пациентов, 11 (16,67%) – во вторую, 8 (12,12%) – в третью группу и 6 (9,09%) пациентов были из группы сравнения. У пациентов, получавших АСК, выявлена умеренная динамика во времени по показателям Lag Time(АДФ) (20(13;30) и 37(26;43), p=0,000026) и площади под кривой агрегации (коллаген) (55,9(44;66,2) и 48,8(40,6;59,7), p=0,02). Эти показатели отражают развитие более выраженной гипоагрегации. На фоне терапии

клопидогрелом достоверной динамики показателей агрегации тромбоцитов выявлено не было, возможно это связано с недостаточным количеством наблюдений.

Лабораторная резистентность к антиагрегантным препаратам

Лабораторная резистентность – это состояние, при котором агрегация тромбоцитов, определенная лабораторным методом, не отличается от группы сравнения, несмотря на прием одного или двух антиагрегантных препаратов. В данном исследовании лабораторно резистентными пациентами мы считали тех, у кого соответствующие показатели импедансной агрегатометрии по медиане, Q25 и Q75 достоверно не отличались от группы сравнения ($p > 0,05$). В первой группе пациентов таких было 18, что составляет 6,87%. Среди получающих клопидогрел, было 4 (4,87%) пациента, у которых амплитуда и площадь под кривой агрегации при использовании индуктора АДФ достоверно не отличалась от группы сравнения. И даже среди больных, принимающих одновременно и АСК, и клопидогрел, был 1 пациент (5,88%), у которого показатели импедансной агрегатометрии, а именно Lag Time (коллаген), амплитуда (АДФ), амплитуда (коллаген), площадь под кривой агрегации (АДФ и коллаген), достоверно не отличались от данных показателей группы сравнения. Полученные нами результаты показывают меньшее количество пациентов с лабораторной резистентностью, чем в некоторых других исследованиях (Столяр М.А. и др., 2012; Grundmann K. et al., 2003; Hovens M.C. et al., 2007; Feher G. et al., 2010; Labuz-Rozak B. et al., 2015; Kuliczowski W. et al., 2009), что, на наш взгляд, связано с лучшей комплаентностью пациентов, постоянно наблюдающихся на неврологическом отделении СПб ГБУЗ «ГКДЦ № 1».

Изменения показателей агрегации тромбоцитов на фоне терапии антитромбоцитарными препаратами в зависимости от клинического диагноза

В группе пациентов, принимающих аспирин, целесообразно было сравнивать результаты импедансной агрегатометрии у пациентов с лакунарным и атеротромботическим подтипами ишемического инсульта. По

возрасту выделенные подгруппы были однородны, неоднородность подгрупп по полу мы устранили с помощью генератора случайных чисел. В итоге выделенные 2 подгруппы были сопоставимы по полу (точный двухсторонний критерий Фишера $p=0,5$) и возрасту (критерий Манна-Уитни, $p=0,93$). Результаты анализа представлены в таблице 1, рисунке 1.

Таблица 1. – Сравнение показателей импедансной агрегатометрии у пациентов с лакунарным и атеротромботическим подтипами ИИ, принимающих АСК

Показатель		Патогенетический подтип ИИ		p
		Лакунарный N=16	Атеротромботический n=19	
Lag Time (АДФ)	Q25	6,00	5,00	0,16
	медиана	15,00	30,00	
	Q75	23,00	46,00	
Lag Time (коллаген)	Q25	60,00	66,00	0,63
	медиана	70,00	72,00	
	Q75	80,00	78,00	
Амплитуда (АДФ)*	Q25	12,00	9,00	0,04*
	медиана	14,00	10,00	
	Q75	17,00	14,00	
Амплитуда (коллаген)*	Q25	15,50	12,00	0,02*
	медиана	18,00	16,00	
	Q75	22,00	17,00	
Площадь (АДФ)*	Q25	51,80	32,70	0,03*
	медиана	61,60	43,50	
	Q75	71,10	59,60	
Площадь (коллаген)*	Q25	48,50	37,20	0,02*
	медиана	60,10	45,60	
	Q75	71,85	54,40	

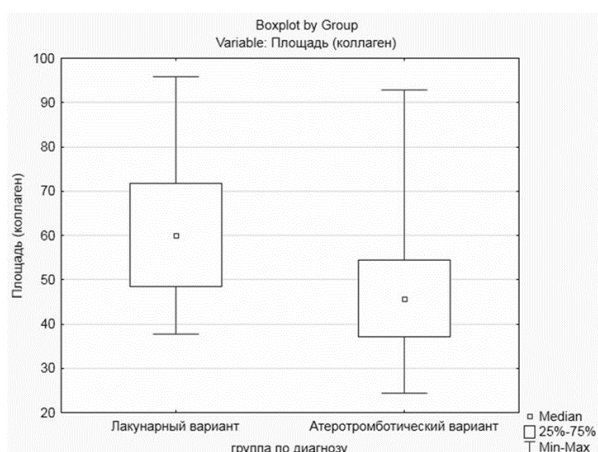


Рисунок 1.– Разница между выраженностью антиагрегантного действия АСК у пациентов с лакунарным и атеротромботическим подтипами ИИ (по площади под кривой агрегации (коллаген) $p=0,02$)

Таблица 2. – Сравнение показателей импедансной агрегатометрии у пациентов, принимающих клопидогрел, в зависимости от патогенетического подтипа ИИ

Показатель		Патогенетический подтип ИИ		
		Неуточненный n=15	Атеротромботический n=15	p
1	2	3	4	5
Lag Time (АДФ)*	Q25	6,00	24,00	0,015*
	медиана	14,00	43,00	
	Q75	38,00	83,00	
Lag Time (коллаген)*	Q25	50,00	62,00	0,004*
	медиана	58,00	80,00	
	Q75	70,00	90,00	
Амплитуда (АДФ)	Q25	4,00	2,00	0,25
	медиана	9,00	4,00	
	Q75	11,00	12,00	

Продолжение таблицы 2

1	2	3	4	5
Амплитуда (коллаген)*	Q25	17,00	7,00	0,0045*
	медиана	18,00	15,00	
	Q75	20,00	19,00	
Площадь (АДФ)	Q25	18,40	7,20	0,12
	медиана	30,60	17,30	
	Q75	56,40	50,40	
Площадь (коллаген)*	Q25	61,00	23,80	0,015*
	медиана	65,00	44,10	
	Q75	70,00	62,80	

У пациентов, находящихся на терапии клопидогрелом, целесообразно было сравнить результаты импедансной агрегатометрии между пациентами с атеротромботическим и неуточненным подтипами ишемического инсульта. Эти 2 подгруппы были сопоставимы друг с другом по возрасту (критерий Манна-Уитни $p=0,32$) и по полу (точный критерий Фишера $p=0,71$). Результаты представлены в таблице 2, рисунке 2.

Из таблиц 1 и 2 видно, что у пациентов с атеротромботическим подтипом ИИ развивается достоверно более выраженная гипоагрегация тромбоцитов на фоне приема АСК и клопидогрела, чем у пациентов с лакунарным и неуточненным подтипом ИИ. Вероятно, выявленные различия в агрегации тромбоцитов связаны с тем, что при неуточненном и лакунарном подтипах ИИ существуют дополнительные факторы, поддерживающие повышенный уровень агрегации тромбоцитов. Данные достоверные различия в выраженности антиагрегантного действия АСК и клопидогрела при различных патогенетических подтипах ИИ требуют дальнейшего изучения и,

возможно, станут еще одним пунктом в индивидуализации антиагрегантной терапии.

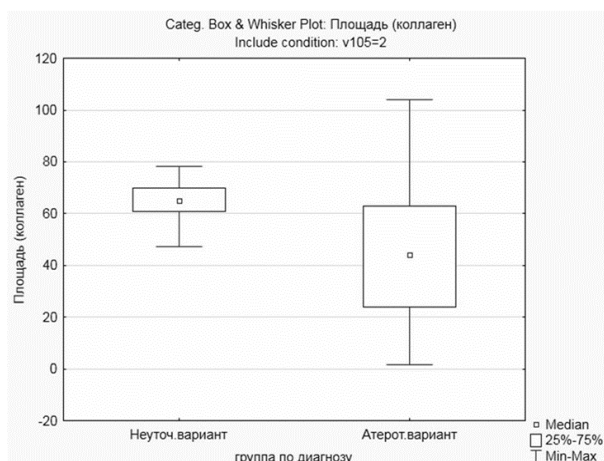


Рисунок 2. – Разница между выраженностью антиагрегантного действия клопидогрела у пациентов с неуточненным и атеротромботическим подтипами ИИ (по площади под кривой агрегации (коллаген) $p=0,015$)

Влияние сахарного диабета 2 типа на изменения агрегации тромбоцитов на фоне приема антитромбоцитарных препаратов

Сахарный диабет 2 типа является распространенным сопутствующим заболеванием у пациентов с нарушением мозгового кровообращения в анамнезе, который при этом зачастую усиливает тяжесть состояния пациентов (Е.В. Горячева и др, 2009; Агаркова С.А. и др., 2014; Schuette С., Steffens D., Witkowski M. et al., 2015).

В нашем исследовании в первой группе пациентов было 48 (18,32%) лиц с сахарным диабетом 2 типа, во второй группе – 10 (19,60%) и в группе двойной антиагрегантной терапии 2 (11,76%) пациента имели сопутствующий диагноз СД 2 типа. Пациенты первой группы, принимающие препараты АСК, с наличием или отсутствием СД 2 типа были сопоставимы по возрасту (критерий Манна-Уитни $p=0,116$) и полу ($p=0,75$ критерий Хи-квадрат). И пациенты второй группы, принимающие препараты клопидогрела, также были сопоставимы по возрасту и полу (критерий Манна-Уитни $p=0,85$ и Хи-квадрат $p=0,94$). В нашем исследовании не выявлено достоверных различий в показателях импедансной агрегатометрии у больных с сопутствующим диагнозом сахарного диабета 2 типа и без

такового (для всех показателей $p > 0,05$). То есть, выраженность антиагрегантного действия АСК и клопидогрела не зависит от наличия сахарного диабета 2 типа у пациентов с нарушением мозгового кровообращения в анамнезе.

Повторные сердечно-сосудистые события и осложнения у пациентов, получающих антиагрегантную терапию

Второй частью данного исследования было проведение в феврале 2017 года телефонного интервью пациентов, включенных в исследование по ретроспективному анализу амбулаторных карт за 2013 – 2014 года. Таким образом, была создана база данных пациентов, которая, с одной стороны, включала информацию о пациенте за 2013-2014 гг (пол, возраст, диагноз, получающую терапию, результаты лабораторных анализов), а с другой – позволила отследить развитие у пациентов сердечно-сосудистых событий и осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) или геморрагического характера за 3-4 года терапии, основанной на стандартных рекомендациях, без индивидуального подхода по выбору антиагрегантного препарата.

Телефонное интервью было проведено среди 228 (55,90%) пациентов, из них 167 (73,25%) получали препараты АСК, 33 (14,47%) – клопидогрела, 9 пациентов (3,95%) были на ДАТ и 11 (4,82%) входили в группу сравнения. 8 пациентов (3,5%) получали в качестве профилактического лечения курантил.

Зафиксировано 18 повторных ишемических инсультов. В группе сравнения – у 1 (9,09%), у пациентов первой группы, которые получали терапию препаратами АСК, у 12 (7,19%) больных, во второй группе - у четырех (12,12%) пациентов развился ИИ. В группе пациентов, принимающих двойную антиагрегантную терапию, за исследуемый промежуток времени повторных сердечно-сосудистых событий зафиксировано не было. Статистически значимой разницы по количеству повторных сердечно-сосудистых событий между группами пациентов не было (точный критерий Фишера - $p = 0,74$). Все повторные ИИ были

зафиксированы у пациентов, уже имеющих в анамнезе ОНМК по типу ишемии различных патогенетических подтипов. Медиана возраста в группе пациентов без повторных ССО составила 62 (56;68) года, а в группе пациентов с повторными ССО – 61,5(51;67). По возрасту данные две группы однородны (критерий Манна-Уитни, $p=0,52$). По полу группы также не различались ($p=0,91$, критерий Хи-квадрат): в группе без повторных ССО 102 мужчины и 108 женщин (48,57% и 51,43% соответственно), в группе с повторными ССО – 9 мужчин и 9 женщин. Анализ проводился без учета применяемого антитромбоцитарного препарата.

Проведя анализ показателей импедансной агрегатометрии у пациентов без сердечно-сосудистых событий в период с 2013-2014 года и по 2017 год в сравнении с показателями пациентов, у которых в проспективном наблюдении были зафиксированы такие события, мы получили, что у последних имело место достоверно более раннее начала агрегации тромбоцитов при использовании в качестве индуктора коллагена (72(61;82) сек и 60(52;76) сек, соответственно, $p=0,04$).

Полученные нами данные указывают на то, что лабораторные методы исследования могут быть использованы в комплексном подходе к пациенту с целью повышения эффективности антиагрегантной терапии.

В ходе телефонного интервью была получена также информация по наличию осложнений со стороны ЖКТ (диспепсические явления, обострения хронических заболеваний ЖКТ) и геморрагических осложнений. Диспепсические явления были выявлены у 23,85% пациентов из группы АСК, у 20,69% из группы клопидогрела и у 12,50% пациентов, принимающих двойную антиагрегантную терапию.

9,23% пациентов, получающих АСК, и 17,24% пациентов, получающих клопидогрел, сообщили о наличии у них за период с 2013-2014 годов по 2017 г малых геморрагических осложнений (мелкие подкожные гематомы, кровоточивость дёсен). Больших кровотечений экстра- или интракраниальной локализации выявлено не было.

У пациентов, получающих терапию препаратами АСК и имеющих диспепсические осложнения, показана тенденция ($p=0,05$) к более раннему началу агрегации тромбоцитов при использовании в качестве индуктора АДФ по сравнению с пациентами без данных осложнений (Lag Time (АДФ) 18(10;34) сек и 27(16;37), соответственно). Что же касается геморрагических осложнений, то в первой группе пациентов, получающих препараты АСК в дозе 75-100 мг/сутки, также есть тенденция к достоверному повышению до 17(12,5;19,5) ($p=0,05$) амплитуды (АДФ) у пациентов с осложнениями по сравнению с пациентами без таковых осложнений (амплитуда АДФ 13(11;16). Других достоверных различий в показателях импедансной агрегатометрии у пациентов с осложнениями антитромбоцитарной терапии и без таковых ни в группе, принимающей АСК, ни в группе пациентов, получающих клопидогрел, выявлено не было.

ВЫВОДЫ

1. У пациентов с нарушением мозгового кровообращения в анамнезе, по отношению к группе сравнения, при терапии препаратами аспирина изменяются показатели индуцированной агрегации тромбоцитов: укорачивается Lag Time АДФ до 23,50 (12;37) сек ($p<0,001$), удлиняется Lag Time коллаген до 70 (61;82) сек ($p<0,001$) и уменьшается площадь под кривой агрегации коллаген до 53,35 (41,70;65) ом*сек ($p<0,001$); при терапии препаратами клопидогрела – уменьшается амплитуда АДФ ($p<0,001$) и площадь под кривой агрегации АДФ ($p<0,001$) до 7,00 (2,00;12,00) ом и 28,10 (9,70;51,50) ом*сек соответственно.

2. На фоне двойной антиагрегантной терапии гипоагрегация выявлена по таким изменениям, как удлинение Lag Time коллаген до 78,00 (72,00;86,00) сек ($p<0,001$), снижение амплитуды АДФ до 4,00 (1,00;6,00) ом ($p<0,001$) и коллаген до 13,00 (10,00;16,00) ом ($p=0,003$), уменьшение площади под кривой агрегации АДФ до 15,70 (9,40;25,40) ом*сек ($p<0,001$) и коллаген до 36,50 (30,30;50,90) ом*сек ($p<0,001$).

3. При терапии препаратами ацетилсалициловой кислоты развивается менее выраженная гипоагрегация ($p < 0,05$), по амплитуде АДФ и площади под кривой агрегации АДФ, по сравнению с пациентами, получающими клопидогрел или двойную антиагрегантную терапию. На фоне двойной антиагрегантной терапии развивается более выраженная гипоагрегация, чем на фоне терапии клопидогрелом, определяемая по площади под кривой агрегации (коллаген) ($p < 0,05$).

4. Лабораторная резистентность к антиагрегантным препаратам среди пациентов, включенных в исследование, была определена у 6,87%, получающих ацетилсалициловую кислоту, у 4,87%, находящихся на терапии клопидогрелом, и у 5,88% из группы двойной антиагрегантной терапии.

5. У пациентов с атеротромботическим подтипом ишемического инсульта, получающих ацетилсалициловую кислоту, развивается достоверно ($p < 0,05$) более выраженная гипоагрегация, чем у пациентов с лакунарным подтипом, отражающаяся в показателях амплитуды и площади под кривой агрегации при коллаген- и АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов. Клопидогрел вызывает достоверно ($p < 0,05$) более выраженную гипоагрегацию при атеротромботическом подтипе по сравнению с неуточненным по показателям: Lag Time (коллаген и АДФ), площадь под кривой агрегации и амплитуда при коллаген-индуцированной агрегации.

6. Реакция тромбоцитов на терапию АСК и клопидогрелом у больных с нарушением мозгового кровообращения в анамнезе и сопутствующим СД 2 типа по данным импедансной агрегатометрии не отличается от реакции на эти препараты у больных без СД 2 типа (для всех показателей $p > 0,05$).

7. Коллаген-индуцированная агрегация тромбоцитов у лиц с развившимся в ходе проспективного наблюдения повторным ишемическим инсультом имеет достоверно более раннее начало по сравнению с пациентами без повторных нарушений мозгового кровообращения (Lag Time коллаген 60 (52;76) сек и 72 (61;82) сек соответственно, $p = 0,04$).

8. У пациентов из группы ацетилсалициловой кислоты с малыми геморрагическими осложнениями имеется тенденция ($p=0,05$) к повышению амплитуды, а у лиц с диспептическими явлениями - к более раннему началу агрегации тромбоцитов ($p=0,05$) по сравнению с пациентами без данных осложнений при использовании индуктора АДФ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В ходе данного исследования мы показали, что лабораторные методы исследования агрегации тромбоцитов могут быть использованы в системе первичной и вторичной профилактики нарушений мозгового кровообращения с целью повышения её безопасности и эффективности. Поставленная нами цель исследования достигнута и решены его основные задачи.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Использование метода импедансной агрегатометрии (с применением индукторов АДФ и коллагена) целесообразно для выявления изменений агрегации тромбоцитов на фоне терапии антитромбоцитарными препаратами у пациентов с нарушением мозгового кровообращения в анамнезе.

2. Исследование агрегации тромбоцитов лабораторными методами полезно при необходимости оценить приверженность пациента к антитромбоцитарной терапии.

3. Целесообразно при инициации двойной антиагрегантной терапии исследование агрегации тромбоцитов с целью выявления как недостаточного, так и избыточного действия препаратов.

4. При длительном приеме АСК, а также пациентам с неуточненным и лакунарным подтипами ишемического инсульта, находящимся на терапии АСК и клопидогрелом, может быть полезно исследование агрегации тромбоцитов в динамике.

5. Пациентам, находящимся на терапии АСК, может быть достаточным при проведении импедансной агрегатометрии использование одного

индуктора – коллагена, а при терапии клопидогрелом – АДФ. При ДАТ использование обоих индукторов целесообразно и может быть полезным в подтверждении выраженности действия каждого отдельного препарата.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Необходимо проведение дальнейших многоцентровых, проспективных исследований для формирования клинических рекомендаций по рутинному внедрению лабораторных методов оценки агрегации тромбоцитов на фоне антиагрегантных препаратов у пациентов неврологического профиля в амбулаторном звене, а также в остром периоде нарушения мозгового кровообращения.

СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ

1. Родионова, О.В. Антиагрегантная терапия в профилактике нарушений мозгового кровообращения / О.В. Родионова, В.А. Сорокоумов, Т.В. Вавилова и соавт. // Ученые записки Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. академика И.П. Павлова. – 2017. – Т.24, №3. – С.15-21.
2. Родионова, О.В. Изменения импедансной агрегатометрии на фоне терапии антиагрегантными препаратами у пациентов с нарушениями мозгового кровообращения в анамнезе / О.В. Родионова, В.А. Сорокоумов, Т.В. Вавилова и соавт. // Артериальная гипертензия. – 2017. – Т.23, №6. – С.507-516.
3. Родионова, О.В. Проблема индивидуализации антиагрегантной терапии у пациентов с нарушением мозгового кровообращения в анамнезе на основе выявления лабораторной резистентности / О.В. Родионова, В.А. Сорокоумов, Ю.Д. Богатенкова и соавт. // Тезисы 8-й Всероссийской конференции по клинической гемостазиологии и гемореологии. Тромбоз, гемостаз и реология. – 2016. - №3(1). – С.355-356.
4. Родионова, О.В. Оценка агрегации тромбоцитов у пациентов с различными патогенетическими подтипами ишемического инсульта: Электронный ресурс / О.В. Родионова, В.А. Сорокоумов, Т.В. Вавилова

и соавт. // Наука XXI века: актуальные вопросы, проблемы и перспективы: Материалы междунар. науч.-практ. конф. - Душанбе, 2017. – С.379-387. – 1 электрон.опт.диск (CD-ROM).

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АДФ - аденозиндифосфат

Амплитуда АДФ или коллаген - амплитуда агрегации при использовании в качестве индуктора АДФ или коллагена

АСК – ацетилсалициловая кислота

ДАТ – двойная антиагрегантная терапия

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

ИИ – ишемический инсульт

ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения

Площадь под кривой агрегации АДФ или коллаген - площадь под кривой агрегации при использовании в качестве индуктора АДФ или коллагена

СД - сахарный диабет

СРБ – С-реактивный белок

ССО – сердечно-сосудистые осложнения

ТИА – транзиторная ишемическая атака

ХНМК – хроническое нарушение мозгового кровообращения

Lag Time АДФ – время от введения индуктора до начала агрегации при использовании в качестве индуктора АДФ

Lag Time коллаген - время от введения индуктора до начала агрегации при использовании в качестве индуктора коллагена