

На правах рукописи

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: ФГБОУ 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, Стаковская 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. B., 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 антитромбоцитарных 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 антитромбоцитарных 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 клопидогrela. 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 аprobация 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 «Иновации в клинической неврологии» (Санкт-Петербург, 2016 г), на второй международной (русскоязычной) неврологической школе в Судаке (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 «Иновации в клинической неврологии в 2016 г» (Санкт-Петербург, 2016 г), на 15-й школе неврологов Санкт-Петербурга и Северо-западного федерального округа РФ «Иновации 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 (аденозиндинофосфат) 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  
анти tromboцитарных 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 агрегометрии 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) значимо 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, значимо ( $p=0,029$ ) 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 значимо 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  $9,86\pm0,70$  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-Roszak B. et al., 2015; Kuliczkowski 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	0,16
	медиана	15,00	
	Q75	23,00	
Lag Time (коллаген)	Q25	60,00	0,63
	медиана	70,00	
	Q75	80,00	
Амплитуда (АДФ)*	Q25	12,00	0,04*
	медиана	14,00	
	Q75	17,00	
Амплитуда (коллаген)*	Q25	15,50	0,02*
	медиана	18,00	
	Q75	22,00	
Площадь (АДФ)*	Q25	51,80	0,03*
	медиана	61,60	
	Q75	71,10	
Площадь (коллаген)*	Q25	48,50	0,02*
	медиана	60,10	
	Q75	71,85	

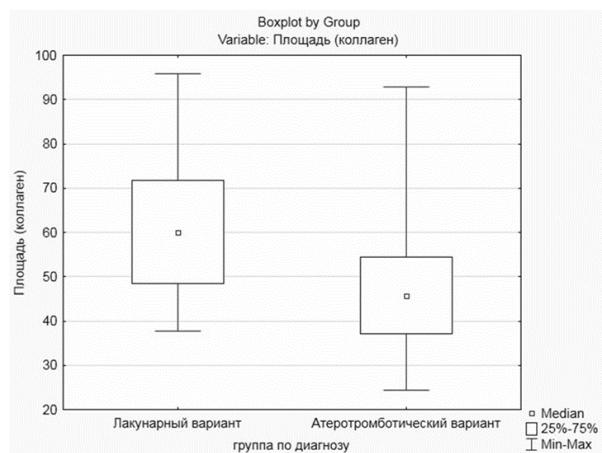


Рисунок 1.– Разница между выраженностью антиагрегантного действия АСК у пациентов с лакунарным и атеротромботическим подтипами ИИ (по площади под кривой агрегации (коллаген)  $p=0,02$ )

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

Показатель		Патогенетический подтип ИИ			$p$
		Неуточненный $n=15$	Атеротромботический $n=15$		
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 агрегометрии 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 подтипов ИИ развивается достоверно более выраженная гипоагрегация тромбоцитов на фоне приема АСК и клопидогрела, чем у пациентов с лакунарным и неуточненным подтипов 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.

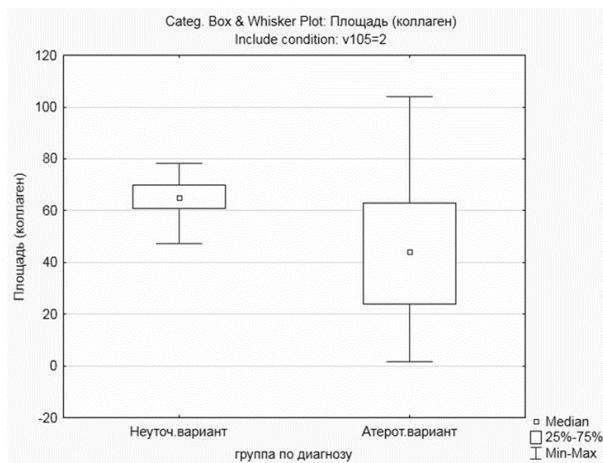


Рисунок 2. – Разница между выраженностью антиагрегантного действия клопидогрела у пациентов с неуточненным и атеротромботическим подтипами ИИ (по площади под кривой агрегации (коллаген)  $p=0,015$ )

### 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 C., 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 агрегометрии 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 подтипов ишемического инсульта, получающих ацетилсалициловую кислоту, развивается достоверно ( $p<0,05$ ) более выраженная гипоагрегация, чем у пациентов с лакунарным подтипов, 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 агрегометрии 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 развивающимся 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 - аденоzinидифосфат

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