

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«ПЕРВЫЙ САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМ. АКАДЕМИКА И.П. ПАВЛОВА»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

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

ДИССЕРТАЦИЯ
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор
Сорокоумов Виктор Александрович

Санкт-Петербург
2017

ОГЛАВЛЕНИЕ

Список сокращений.....	4
ВВЕДЕНИЕ.....	6
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	15
1. Эпидемиология острых нарушений мозгового кровообращения ..	15
2. Патогенетические подтипы ишемического инсульта.	16
3. Морфологические варианты тромбов и роль агрегации тромбоцитов в развитии некардиоэмболического ИИ	16
4. Профилактика ишемического инсульта.	19
5. Антиагрегантные препараты в ангионеврологии:	20
5.1 Аспирин.	20
5.2 Клопидогрел.	22
6. Эффективность и безопасность применения антиагрегантных препаратов.	24
6.1 Эффективность профилактики.	24
6.2 Безопасность применения.	25
7. Факторы, влияющие на выраженность антиагрегантного эффекта аспирина и клопидогрела:	27
7.1 Приверженность к терапии.	27
7.2 Генетические факторы.	27
7.3 Наличие сопутствующих заболеваний.	29
7.4 Сопутствующая терапия.	30
7.5 Возрастные факторы и пол.	33
7.6 Индекс массы тела.	33
7.7 Длительность приема препаратов.	34
7.8 Курение.	35
8. Методы исследования агрегации тромбоцитов:	36
8.1 Оптическая агрегатометрия по Борну.	36
8.2 Импедансная агрегатометрия.	37
8.3 Проточная цитометрия.	38
8.4 Методы point-of-care.	39

9. Клиническая и лабораторная резистентность к антиагрегантным препаратам и её значимость.	41
ГЛАВА 2: МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	45
2.1 Клиническая характеристика пациентов.	45
2.2 Методы исследования.	49
2.3 Методы статистического анализа полученных данных.	52
ГЛАВА 3: РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.	54
3.1 Изменения показателей агрегации тромбоцитов на фоне приема антитромбоцитарных препаратов у пациентов с нарушениями мозгового кровообращения в анамнезе.	54
3.2 Лабораторная резистентность к антиагрегантным препаратам.	62
3.3 Изменения показателей агрегации тромбоцитов на фоне терапии антитромбоцитарными препаратами в зависимости от клинического диагноза.	64
3.4 Влияние сахарного диабета 2 типа на изменения агрегации тромбоцитов на фоне приема антитромбоцитарных препаратов.	72
3.5 Взаимосвязь результатов импедансной агрегатометрии с другими лабораторными показателями.	78
3.6 Изменения показателей импедансной агрегатометрии во времени на фоне приема различных антиагрегантных препаратов.	81
3.7 Повторные сердечно-сосудистые события и осложнения у пациентов, получающих антиагрегантную терапию.	85
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	98
ВЫВОДЫ.	107
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.	109
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ.	110
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.	111
ПРИЛОЖЕНИЕ.	133

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АДФ - аденоzinидифосфат

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

АСК – ацетилсалициловая кислота

ВОРТ – высокая остаточная реактивность тромбоцитов

ГМГ–КоА–редуктаза - 3-гидрокси-3-метилглютарил-кофермент А редуктаза

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

ИИ – ишемический инсульт

ИИ (атерот) – ишемический инсульт атеротромботического подтипа

ИИ (КЭ) – ишемический инсульт кардиоэмболического подтипа

ИИ (неуточ) – ишемический инсульт неуточненного подтипа

ИИ (лакун) – ишемический инсульт лакунарного подтипа

КЭАЭ – каротидная эндартерэктомия

ЛПВП – липопroteины высокой плотности

ЛПНП – липопroteины низкой плотности

ЛПОНП – липопroteины очень низкой плотности

НПВС – нестероидные противовоспалительные средства

ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения

ОНМК (геморраг) – острое нарушение мозгового кровообращения по типу геморрагии

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

СД - сахарный диабет

СН – сердечная недостаточность

СРБ – С-реактивный белок

ССО – сердечно-сосудистые осложнения

ТИА – транзиторная ишемическая атака

ХНМК – хроническое нарушение мозгового кровообращения

ЦОГ - циклооксигеназа

areaundercurve – AUC – площадь под кривой агрегации

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

PFA-100 - Platelet function assay 100

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность исследования

Несмотря на большие достижения в установлении причин развития острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК), методах первичной и вторичной профилактики ОНМК, 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 ОНМК, а почти четверть пациентов с повторными ОНМК – погибают. В структуре ОНМК сохраняется преобладание ишемического инсульта над геморрагическим (Гусев Е.И. и др., 2007, Стаковская Л.В. и др., 2014).

В патогенезе ишемического инсульта ведущую роль играет агрегация тромбоцитов, которая с одной стороны является защитным механизмом в нашем организме, а с другой - патогенетической основой развития некардиоэмболического ИИ (Смертина Е.Г. и др., 2008; Smith N. M. et al., 1999; 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). Учитывая высокую эффективность антитромбоцитарной терапии, является общепризнанным, что все пациенты с некардиоэмболическим ИИ должны получать в качестве вторичной профилактики антиагрегантные препараты, наиболее распространенными в данной ситуации в неврологии являются аспирин и клопидогрел (Guidelines for the Prevention of Stroke in Patients with Stroke and Transient Ischemic Attack 2014). Также, с учетом обсуждаемых рекомендаций сочетанного назначения препаратов аспирина и клопидогрела в срок до 21-90 дня после ТИА или малого ишемического

инфаркта, активного развития хирургических методов профилактики ОНМК и наличия сочетанной кардиологической патологии (СН, коронарное стентирование), все чаще возникает необходимость совместного назначения препаратов ацетилсалициловой кислоты и клопидогrelа.

Но существует множество 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). С учетом возможной резистентности к действию антиагрегантных препаратов важно знать о влиянии применяемого препарата или их сочетания на агрегацию тромбоцитов у каждого отдельного пациента, и это может быть существенным резервом в повышении не только эффективности, но и безопасности проводимого лечения.

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 Борном был разработан метод исследования функциональной активности тромбоцитов (оптическая агрегатометрия по Борну), который использовался исключительно для диагностики патологии тромбоцитов. И только в дальнейшем, с внедрением в практику аспирина и клопидогрела

(1980-1990-е гг.), стали появляться исследования, направленные на решение вопроса о выборе конкретного антиагрегантного препарата для каждого больного. 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. 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 с целью выявления резистентных пациентов и коррекции терапии на основе достоверного лабораторного показателя. Большинство таких исследований касается кардиологических пациентов и, к сожалению, они дают неоднозначные результаты. Сложности сопоставления результатов данных работ связаны с использованием различных методов оценки агрегации тромбоцитов и невозможностью полноценного сопоставления полученных результатов. В последнее десятилетие данной проблеме уделяется всё большее внимание. 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. В 2015 году был опубликован большой обзор авторов из Великобритании и Канады, включающий работы по данной теме с 1980 г по 2012 г, посвящённый определению прогностической значимости и экономической целесообразности тестов оценки резистентности к препаратам АСК. И 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, 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 данное исследование было включено 343 пациента, у которых в анамнезе было диагностировано нарушение мозгового кровообращения и которые получают антиагрегантные препараты, и 65 пациентов, составивших группу контроля. Исследование состояло из двух этапов

1. Ретроспективный анализ историй болезни пациентов, наблюдающихся в 2013-2014 гг. на неврологическом отделении СПБ ГБУЗ «ГКДЦ № 1» с целью формирования базы данных, которая включала пол, возраст, развернутый основной и сопутствующие диагнозы, сведения о принимаемых препаратах, результаты импедансной агрегатометрии и исследования фибриногена, СРБ, липидного спектра.

2. Телефонное интервью включенных в исследование пациентов в феврале 2017 г с целью выявления повторных сердечно-сосудистых событий и осложнений антиагрегантной терапии.

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 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.

Личный 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.

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.

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 «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).

Публикации по теме диссертации

По теме диссертации опубликованы 3 печатные работы, из них 2 статьи в изданиях, рекомендованных ВАК.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 133 страницах, 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.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1. Эпидемиология острых нарушений мозгового кровообращения

Ещё в 2004 г всемирная организация здравоохранения констатировала, что инсульт является глобальной эпидемией, угрожающей жизни и здоровью населения всего мира.

Несмотря на большие достижения в установлении причин развития острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) и методах лечения в остройшей фазе инсульта, ежегодная смертность от инсультов в России – одна из самых высоких в мире (91 случай на 100000 населения, общая летальность – 25,3%). После перенесенного ОНМК треть пациентов нуждаются в посторонней помощи, еще 20% не могут самостоятельно ходить, лишь каждый пятый может вернуться к трудовой деятельности (Гусев Е.И. и др., 2007). Снижается, но остается достаточно высокой заболеваемость повторными ОНМК (0,89 случаев на 1000 населения), а почти четверть пациентов с повторными ОНМК – погибают (Стаховская Л.В. и др., 2014; Seby J., Katzan I., 2015).

Таким образом, дальнейшее совершенствование методов первичной и вторичной профилактики ОНМК является важной задачей, способствующей снижению заболеваемости и смертности от нарушений мозгового кровообращения.

Основной вклад в распространность ОНМК вносит ишемический инсульт. В структуре ОНМК сохраняется соотношение ишемического подтипа инсульта к геморрагическому как 5:1 (Стаховская Л.В. и др., 2014, 2015 г.).

2. Патогенетические подтипы ишемического инсульта

Согласно патогенетической классификации TOAST выделяют пять подтипов ишемического инсульта (ИИ) (Harold P.A. et al., 1993): атеротромботический, кардиоэмболический, лакунарный, инсульт другой установленной и неустановленной этиологии.

Атеротромботический подтип ИИ наблюдается чаще всего (до 50% случаев), при этом в 2/3 случаев - это атеротромбоз прецеребральных и интракраниальных артерий, в 1/3 случаев – артерио-артериальная эмболия (Стаховская Л.В. и др., 2014).

На втором по частоте месте находится кардиоэмболический инсульт (20-30%) (Babarro E.G. et al, 2009), наиболее частой причиной которого является фибрилляция предсердий, развивающаяся в результате ишемической болезни сердца.

Лакунарный инсульт (более 20% от общего числа ИИ) возникает при стенозе и тромбозе мелких внутримозговых артерий вследствие артериальной гипертензии, сахарного диабета.

К подтипу ИИ «другой установленной этиологии» относятся гемодинамические инсульты, инсульты при гематологических заболеваниях, при заболеваниях соединительной ткани и т.д., а подтип «инсульт другой неустановленной этиологии» включает случаи, когда окончательно установить причину ИИ не представляется возможным (Стаховская Л.В. и др., 2014; Harold P.A. et al., 1993).

3. Морфологические варианты тромбов и роль агрегации тромбоцитов в развитии некардиоэмболического ИИ

Нормальный гемостаз достигается за счет кооперации и взаимодействия двух самостоятельных систем свертывания крови:

гуморальной (плазменной), состоящей из прокоагулянтных белков, и клеточной, состоящей из тромбоцитов. Конечным результатом активации гуморальной системы свертывания крови является формирование фибринового сгустка, или красного тромба, в то время как реакция тромбоцитов, сопровождающаяся клеточной адгезией и агрегацией, приводит к образованию тромбоцитарной пробки, или белого тромба. Две эти системы свертывания тесно связаны друг с другом. Растворимые факторы свертывания (например, фибриноген и фактор Виллебранда) имеют большое значение для нормальной функции тромбоцитов, и наоборот, тромбоциты являются важными поставщиками прокоагулянтных белков и необходимым катализатором ряда реакций гуморальной системы свертывания крови (Шиффман Ф. Дж. 2015; Ruggeri Z. M. 2007).

Белый тромб образуется медленно при быстром токе крови — в артериях, между трабекулами внутренней поверхности сердца, на створках клапанов сердца при эндокардите. Белый тромб бывает обычно пристеночным. К развитию белого тромба ведет снижение атромбогенных свойств сосудистой стенки и высокий тромбогенный потенциал тромбоцитов. Красный тромб обычно полностью закрывает просвет сосуда и встречается в венах. Развитие красного тромба обусловлено высоким коагуляционным потенциалом, низкой активностью тромбоцитов и низкой антиагрегационной активностью венозных сосудов. Выделяют также смешанный тромб, который состоит из элементов как белого, так и красного тромба. Смешанный тромб встречается в венах, артериях, аневризмах артерий и сердца. Четвертым видом тромбов является гиалиновый, который обычно множественный и возникает в сосудах микроциркуляторного русла. Гиалиновые тромбы встречаются при экстремальных условиях: шок, обширная травма тканей, ожоги, электротравма и т. д., генез их до конца не определен (Поветкина В.Н., 2012). Именно на морфологии тромбов, лежащих в основе развития различных патогенетических подтипов ишемического

инфаркта, и основан выбор антитромботического препарата (антиагреганта или антикоагулянта).

Ключевая роль в патогенезе некардиоэмболического ИИ принадлежит нарушению функции эндотелия сосудов, вазоактивным эндотелиальным факторам и агрегации тромбоцитов.

Обнажение субэндотелиальных структур, в результате повреждения эндотелия (вследствие гипертонической болезни, разрыва атеросклеротической бляшки и т.д.), приводит к изменению формы тромбоцитов и их адгезии, которая происходит с участием фактора Виллебранда и коллагена. В свою очередь коллаген и тромбин стимулируют секрецию из гранул тромбоцитов активных веществ, в том числе арахидоновой кислоты, которая под действием циклооксигеназы (ЦОГ) превращается в простагландины, а они уже в тромбоксан А2. Затем тромбоксан А2 и АДФ, выделяемая тромбоцитами, способствуют агрегации тромбоцитов и закрытию дефекта эндотелия с формированием в месте повреждения стабильного тромбоцитарно-фибринового сгустка (рис 1). В результате этого каскада образуется тромб различных размеров (от пристеночного до полностью закрывающего просвет артерии), который может приводить к развитию ИИ (Смертина Е.Г. и др., 2008; Smith N. M. et al., 1999; Angiolillo D. J. et al. 2010; Nieswandt B., Pleines I., Bender M., 2011).

Таким образом, агрегация тромбоцитов, с одной стороны, является защитным механизмом в нашем организме, а с другой - патогенетической основой развития некардиоэмболического ИИ.

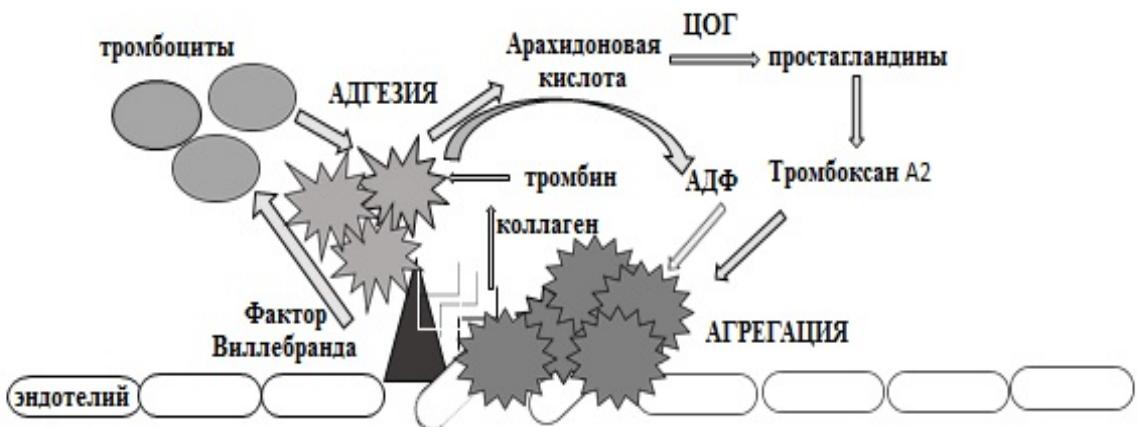


Рисунок 1. – Развитие агрегации тромбоцитов в ответ на повреждение эндотелия

4. Профилактика ишемического инсульта

Профилактика ишемического инсульта подразделяется на первичную и вторичную. Первичная профилактика проводится среди пациентов, у которых еще не развился ИИ, но есть факторы риска сердечно-сосудистых осложнений. В то время как вторичная профилактика начинается максимально рано после уже случившегося инсульта.

И первичная и вторичная профилактика включают в себя следующие мероприятия.

1. Модификацию образа жизни (отказ от курения, нормализация массы тела, достаточная двигательная активность и т.д.)
2. Коррекцию дислипидемии и нарушений углеводного обмена
3. Коррекцию артериального давления
4. Назначение антитромботической терапии (антиагрегантов или антикоагулянтов).

Польза антитромбоцитарной терапии в первичной профилактике определена лишь у отдельных групп пациентов, в частности, аспирин

показан женщинам старше 55 лет для первичной профилактики ишемического инсульта, а также у пациентов с асимптомным атеросклеротическим поражением брахиоцефальных артерий. Антикоагулянтные препараты (варфарин или новые оральные антикоагулянты) показаны при риске инсульта у мужчин с неклапанной фибрилляцией предсердий по шкале CHA₂DS₂-VASc ≥2, а у женщин при CHA₂DS₂-VASc ≥3 (Lip G.Y., Halperin J.L., 2010; Guidelines for the Primary Prevention of Stroke 2014, Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS 2016).

При вторичной профилактике значимость антитромботической терапии возрастает. Так, при кардиоэмболическом подтипе ИИ у пациентов с любой формой неклапанной фибрилляцией предсердий целесообразно применение антагонистов витамина К (варфарин) или новых оральных антикоагулянтов (апиксабан, дабигатран, ривароксабан). А все пациенты с некардиоэмболическим ИИ или транзиторной ишемической атакой должны получать антиагрегантные препараты (А.В. Фонякин и др., 2009; Помников В.Г. и др., 2010; Zusman R. M. et al., 1999; Guidelines for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke and Transient Ischemic Attack 2014).

5. Антиагрегантные препараты в ангионеврологии

В ангионеврологии наиболее распространенными антиагрегантными препаратами являются аспирин и клопидогрел.

5.1 Аспирин

С 1899 г ацетилсалicyловая кислота (АСК) под торговым названием «Аспирин» применяется в медицинской практике и за почти 120 лет не только не утратила своего клинического значения, но и расширила, и продолжает расширять свои возможности в клиническом применении

(Домашенко М.А. и др., 2011). До настоящего времени АСК сохраняет свои позиции противовоспалительного и жаропоникающего препарата. Несмотря на разработку новых антиагрегантных препаратов, до настоящего времени она остается наиболее распространенным препаратом для профилактики тромбообразования (Дроздов В.Н. и др., 2010; Бокарев И.Н., 2011; Говорин, А.В., 2012).

АСК быстро абсорбируется в верхних отделах желудочно-кишечного тракта. Своё действие АСК оказывает в системном кровотоке и в костном мозге, воздействуя на мегакариоциты. В низких дозах (50-325 мг/сутки) преимущественно происходит связывание АСК с циклооксигеназой-1 (ЦОГ-1), которая является мембранным ферментом и представлена практически во всех клетках организма, в том числе тромбоцитах. Под действием АСК циклооксигеназа-1 меняет свою конформацию и в дальнейшем не может участвовать в синтезе тромбоксана А2 из арахидоновой кислоты, в результате чего снижается агрегационная способность тромбоцитов. Ингибирование ЦОГ-1 - необратимое, кумулятивное, насыщаемое, почти полное (при применении АСК в низких дозах 1 раз в сутки в течение 7-10 дней блокируется ≥99% ЦОГ-1). При прекращении приема АСК через 24-48 часов наблюдается увеличение тромбоксана А2, а через 7-10 дней восстанавливается полностью активность ЦОГ-1 (за счет формирования пула тромбоцитов, не подвергавшихся воздействию АСК) (Awtry E. H., Loscalzo J. 2000; Russo N. W., Petrucci G., Rocca B., 2016).

В настоящее время в Российской Федерации доступны 3 формы АСК:

- Собственно ацетилсалициловая кислота (непокрытая форма)
- АСК, покрытая кишечнорастворимой оболочкой
- Форма АСК, совмещенная с буфером (магнием гидроксидом).

Ацетилсалициловая кислота быстро всасывается в верхних отделах желудочно-кишечного тракта и приводит к быстрому ингибиованию агрегации тромбоцитов. При первичном применении формы АСК различаются между собой по фармакокинетическим характеристикам (см табл. 1) (Бурячковская Л.И. и др., 2016). Но при регулярном и длительном применении (более 7-10 дней) эффективность препаратов АСК сопоставима (Марцевич С.Ю. и др., 2010). Эффективность оригинальных и дженерических препаратов АСК сопоставима (Белолипецкий Н.А., 2008).

Таблица 1. – Фармакокинетика различных форм АСК

Форма АСК	АСК	Кишечнорастворимая форма АСК	АСК с буфером
Абсорбция	15-20 мин	3,5-4 часа	0,5-1 час
Биодоступность	80-90 %	50%	70%
ПИК в крови	30-60 минут	4-6 часов	2 часа

5.2 Клопидогрел

Клопидогрел был одобрен к применению для предупреждения тромботических осложнений атеросклероза управлением по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными средствами США в 1997 г (Павлова Т.В., 2013).

Клопидогрел относится к группе препаратов – производных тиенопиридина (Добровольский А.В., 2009). После приема внутрь клопидогрел быстро всасывается в желудочно-кишечном тракте и в дальнейшем проходит двухступенчатую биотрансформацию в печени. Около 85% поглощенного клопидогрела превращается ферментом карбоксилазой в неактивный метаболит и выводится из организма. Оставшиеся 15% метаболизируются изотопами цитохрома Р450 в печени. На первом этапе

изоферменты CYP2C19, CYP1A2 и CYP2B6 превращают клопидогрел в 2-оксоклопидогрел, который затем гидролизуется при участии изоферментов цитохрома P450 (CYP2C19, CYP2C9 и CYP3A) до активного метаболита, необратимо ингибирующего АДФ-рецептор P2Y12 на мембране тромбоцита (Laine Marc et al, 2016; Rui Liu, Zi-yi Zhou, Yi-bei Chen et al., 2016). Блокада P2Y12 рецептора приводит к невосприимчивости тромбоцита к действию АДФ, кроме того, предотвращает дегрануляцию тромбоцитов, а также ингибитирует активацию гликопротеинового рецепторного комплекса IIb/IIIa, что не позволяет развиваться агрегации тромбоцитов при участии фибриногена (Weber A.A., Braun M., Hohlfeld T., et al. 2001).

Клопидогрел, точнее его активный метаболит, необратимо связывается с АДФ-рецепторами тромбоцита. Соответственно тромбоциты, подвергшиеся воздействию клопидогрела, остаются невосприимчивыми к стимуляции АДФ в течение всего срока их жизни. Уже в течение нескольких часов после применения препарата отмечается значительное торможение агрегации тромбоцитов. Ингибирующий эффект агрегации тромбоцитов постепенно усиливается, а стабильное состояние достигается через 3–7 дней. При прекращении лечения агрегация тромбоцитов постепенно возрастает и возвращается к исходному уровню в среднем через 7 дней после приема последней дозы клопидогрела (Weber A.A., Braun M., Hohlfeld T., et al. 2001). Существуют оригинальный и дженерические препараты клопидогрела, эффективность которых сопоставима (Данковцева Е.Н., 2010; Якусевич В.В. и др., 2011; Kesselheim A. S., Misono A. S., Lee J. L., et al. 2008).

6. Эффективность и безопасность применения антиагрегантных препаратов

6.1 Эффективность профилактики

Эффективность терапии АСК показана во многих больших рандомизированных клинических исследования (Gijn J. V., 1991; Antiplatelet Trialists' Collaboration 2002; Rothwell P. M., Algra A., Chen Z. et al., 2016). Применение препаратов АСК на 15% снижает риск повторного ОНМК, что доказывает необходимость использования данной группы препаратов. Эффект аспирина не зависит от дозы (изучен для дозы 50 – 1500 мг в сутки) (Johnson E.S., Lanes S.F., Wentworth C.E., et al. 1999).

В 1996 г были опубликованы результаты рандомизированного слепого клинического исследования, включившего 19185 пациентов (CAPRIE), направленного на сравнение эффективности АСК (325 мг/сутки) и клопидогрела (75 мг/сутки). В данном исследование было показано статистически значимое снижение относительного риска сердечно-сосудистого события на 8,7% в пользу клопидогрела (Creager M. A., 1996). В другом исследовании эффективность клопидогрела была сопоставима с эффективностью терапии АСК в сочетании с дипиридамолом замедленного высвобождения (Christiansen C. B., Pallisgaard J., Gerds T. A., et al. 2015). На основании подтвержденной эффективности клопидогрела (75 мг/сутки) данный препарат также был включен в рекомендации по вторичной профилактике ОНМК (Guidelines for the Prevention of Stroke in Patients with Stroke and Transient Ischemic Attack 2014).

6.2 Безопасность применения

Наиболее важный относительно данных препаратов аспект безопасности – это частота геморрагических осложнений.

Увеличивается частота серьезных желудочно-кишечных кровотечений на фоне терапии аспирином, а также повышается риск внутричерепных кровоизлияний (0,10% в год при применении аспирина, 0,07% в год без его применения). Уменьшение безопасности прямо пропорционально увеличению дозы аспирина (Марцевич С.Ю. и др., 2011; Antithrombotic Trialists' Collaboration 2002; Shuying Chen, Qingyu Shen, Yamei Tang et al. 2014). Проведенный мета-анализ, включавший 55462 пациентов, получавших АСК, показал, что на фоне эффективного снижения частоты ишемических инсультов и инфарктов миокарда происходит увеличение частоты геморрагических инсультов. Относительный риск был переведен в абсолютное значение – 12 геморрагических инсультов на 10000 пациентов, получающих АСК (Awtry E. H., Loscalzo J., 2000).

Риск кровотечения из верхних отделов ЖКТ существует и при терапии препаратами клопидогrela. В исследовании CAPRIE (Clopidogrel Versus Aspirin in Patients at Risk of Ischaemic Events study) за период наблюдения (в среднем 1,91 года) частота желудочных кровотечений на фоне терапии клопидогрелом в дозе 75 мг/сутки составила 0,52%, а при приеме АСК – 0,72% (Bhatt D.L., Hirsch A.T., Ringleb P.A., et al. 2000). Вероятность кровотечения увеличивается при комбинированной терапии клопидогрелом и АСК. Так, по данным мета-анализа 5 наиболее крупных рандомизированных исследований (CURE, CREDO, CLARITY, COMMIT и CHARISMA; общее число пациентов – 79 624), частота возникновения больших кровотечений из ЖКТ у пациентов, получающих двойную антиагрегантную терапию, составляет в среднем 1,6% в год (Helton T.J., Bavry A.A., Kumbhani D.J., et al. 2007). Использование двойной антиагрегантной терапии (аспирин + клопидогрел) приводит к увеличению риска возникновения кровотечения из

ЖКТ в 2-3 раза по сравнению с монотерапией аспирином (Марцевич С.Ю. и др., 2011). Риск кровотечений на двойной антиагрегантной терапии увеличивается при длительном приеме (Shuying Chen, Qingyu Shen, Yamei Tang et al. 2014).

Тем не менее, возможность возникновения экстра- и интракраниальных кровотечений на фоне антиагрегантной терапии значительно ниже частоты предотвращенных сосудистых событий у пациентов высокого риска. Таким образом, польза от эффективного применения антиагрегантных препаратов преобладает над возможными осложнениями данной терапии (Guidelines for the Prevention of Stroke in Patients with Stroke and Transient Ischemic Attack 2014).

Не менее важным вопросом относительно безопасности применения антиагрегантных препаратов является развитие гастропатий и различных диспепсических явлений. При терапии препаратами АСК блокируется ЦОГ-1 и снижается количество простагландинов, которые в том числе являются цитопротекторами в гастродуodenальной системе. Во время терапии АСК создается благоприятная среда в желудочно-кишечном тракте для развития язвенной болезни. Клопидогрел, за счет блокирования АДФ-рецепторов тромбоцитов, препятствует выделению из них факторов роста (в том числе сосудистого эндотелиального фактора роста), что препятствует регенерации эрозий и язв слизистой желудочно-кишечного тракта. Таким образом, сам по себе клопидогрел не может приводить к развитию гастропатий, но может ухудшать течение уже существующих. По данным исследования CAPRIE, диспепсические явления встречались у 15,1% пациентов, получающих клопидогрел, и у 17,59% в группе АСК ($p=0,05$). В то время как диарея, развивалась чаще у пациентов, получающих клопидогрел (4,5% против 3,4% в группе АСК ($p=0,05$)) (Creager M. A., 1998; Hsu P.I., Tsai T.J., 2015).

Профилактика повторных сосудистых событий - это длительная (часто пожизненная) терапия, требующая соблюдения баланса между её эффективностью и безопасностью.

7. Факторы, влияющие на выраженность антиагрегантного эффекта аспирина и клопидогрела

7.1 Приверженность к терапии

Нарушение режима приема препаратов приводит к неэффективности данной терапии. До 40% пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями не выполняют рекомендации по приему препаратов. Не существует достоверных способов объективно оценить комплаентность пациента. Из-за достаточно широкого распространения этого явления, многие авторы считают нарушение приверженности к терапии одним из главных факторов неэффективности, резистентности к антиагрегантным препаратам (Василевская О.В. и др, 2012; Cotter G., Shemesh E., Zehavi M., et al. 2004; Kasotakis G. et al. 2005; Shantsila E., Lip G.Y., 2008; Dalen J.E., 2008;).

Повышенный риск повторных ретромбозов связан с низкой приверженностью к лечению. У кардиологических пациентов, получающих аспирин ежедневно после перенесенного инфаркта миокарда, риск повторных событий (смерть, повторный инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия) в течение года был значительно выше в группе мало приверженных к лечению (42%) по сравнению с соблюдавшими назначения (6%) (Cotter G., Shemesh E., Zehavi M., et al. 2004). Таким образом, врач совместно с пациентом может повышать эффективность антиагрегантного действия АСК и клопидогрела, увеличивая приверженность пациента к терапии.

7.2 Генетические факторы

В настоящий момент не вызывает сомнения наличие генетической резистентности к препаратам клопидогрела. Показано, что наибольший вклад в изменчивость метаболизма клопидогрела вносят полиморфные варианты

белка Р-гликопротеина и цитохрома CYP2C19, который является представителем группы ферментов семейства цитохрома P450 (Кнауэр Н.Ю., 2012; Simon T., Verstuyft C., Mary-Krause M., et al. 2009).

Р-гликопротеин является транспортным белком, обеспечивающим процесс всасывания различных веществ, в том числе и клопидогрела. Обнаружено около 20 вариантов полиморфизма гена, кодирующего данный белок, но лишь некоторые из них приводят к изменению активности белка. Показано, что для носителей гаплотипа C3435T характерно снижение концентрации активного метаболита клопидогрела в плазме, что связывают с ухудшением клинического прогноза (Simon T., Verstuyft C., Mary-Krause M., et al. 2009; Mega J.L., Mega S.L., Wiviott S.D., et al. 2010).

Также в настоящее время выявлено 25 полиморфных вариантов гена, кодирующего цитохром CYP2C19. Наибольшее влияние на метаболическую активность оказывают варианты CYP2C19*2 и CYP2C19*3, более чем в 90% случаев связанные со сниженной активностью цитохрома. Носительство же полиморфизма CYP2C19*17 связывают с усиленным метаболизмом субстратов (Ahmad T., Voora D., Becker R.C., 2011). Низкая активность фермента ассоциирована с риском развития инфаркта миокарда или ишемического инсульта – у пациентов со сниженной активностью фермента отмечалось увеличение риска смерти от сердечно-сосудистых событий на 53 %, что было показано в исследовании TRITONTIMI 38 (Mega J.L., Mega S.L., Wiviott S.D., et al. 2010). В то же время, наличие полиморфизма CYP2C19*17, приводит к повышению активности цитохрома CYP2C19, что обусловливает ускоренный обмен клопидогрела. Это может способствовать увеличению образования активного метаболита препарата и, соответственно, усилинию эффекта на принятую дозу (Sibbing D., Koch W., Gebhard D., et al. 2010; Frelinger A. L., Bhatt D. L., Lee R. D., et al., 2013).

Наличие генетического влияния на выраженность эффекта АСК в настоящий момент не доказано. Но обсуждается, что определенную роль могут играть генетические факторы: полиморфизм генов ЦОГ-1 (Cipollone F.,

Rocca B., Patrono C., 2004; Mason P.G., et al. 2005; Gasparyan A.Y., et al. 2008; Kasotakis G., et al. 2009;) и гликопротеиновых IIb/IIIa рецепторов (Michelson A.D., Furman M.I., Goldschmidt-Clermont P., et al. 2000; Undas A., Brummel K., Musial J., et al. 2001). Полиморфизм генов, кодирующих ЦОГ -1, указывается как возможная причина резистентности к действию АСК, и в заключении рабочей группы по изучению тромбозов Европейского общества кардиологов (Kuliczkowski W. et al. 2009). Но также имеются данные, что внутривенное введение АСК значительно сокращает количество пациентов, устойчивых к действию этого препарата, что косвенно свидетельствует против истинной, генетической резистентности к АСК (Bach J., Kammerer I., Isgro F., et al. 2009).

7.3 Наличие сопутствующих заболеваний

Сопутствующая патология может оказывать влияние на степень ингибиции тромбоцитов АСК или клопидогрелом.

Наличие сахарного диабета ассоциировано с развитием у пациентов патологии гемостаза. Происходит повышение реактивности тромбоцитов, развивается эндотелиальная дисфункция и гиперкоагуляция, а также нарушаются процессы фибринолиза. Кроме этого, по некоторым данным литературы сахарный диабет 2 типа увеличивает вероятность развития резистентности к антиагрегантным препаратам (АСК и клопидогрелу) у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (Горячева Е.В. и др, 2009; Агаркова С.А. и др., 2014; Schuette C., Steffens D., Witkowski M., et al., 2015).

Механизм развития резистентности в настоящий момент до конца не ясен и, вероятнее всего, является многофакторным. Так, установлено, что при сахарном диабете 2 типа меняется активность цитохрома Р450, что влияет на метаболизм препаратов клопидогрела (Angiolillo D.J., 2007). Кроме того, в исследовании ASPECT показано, что у пациентов с сахарным диабетом 2 типа чаще встречается аспиринорезистентность, которая, однако, может быть

преодолена путем повышения суточной дозы АСК до 150-300 мг (Dichiara J., Bliden K.P., Tantry U.S., et al. 2007; Ferguson A. D., Dokainish H., Lakkis N., 2008; Samos M., et al. 2016). Но также имеются данные, которые не подтверждают влияние сахарного диабета на увеличение частоты резистентности к препаратам аспирина (Cetin M., Emrullah K., Cetin Z. G., et al. 2014; Labuz-Roszak B., Pierzchala K., Turpien K., 2014), в связи с чем вопрос влияния сахарного диабета на эффективность антиагрегантных препаратов остается открытым и требует дальнейшего изучения.

Кроме того, любые состояния, приводящие к ускорению образования новых тромбоцитов (например, эссенциальная тромбоцитемия), ассоциированы с уменьшением выраженности антиагрегантного действия АСК. В таких случаях обсуждается возможность изменения режима приема АСК – переход на двукратный прием (Pascale S., Petrucci G., Dragani A., et al., 2012; Dillinger J.G., Sideris G., Henry P., et al, 2012). Развитие острого коронарного синдрома связано с изначальной повышенной агрегацией тромбоцитов (за счет индукции ее структурами поврежденной атеросклеротической бляшки) и, как следствие, уменьшением антиагрегантного действия препаратов клопидогрела (Angiolillo D.J., et al 2007).

7.4 Сопутствующая терапия

Совместное применение различных лекарственных средств и антиагрегантных препаратов может оказывать влияние на эффективность последних. Так, сообщается о роли нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) в снижении эффективности терапии аспирином (Oliveira D.C., et al, 2010). Неселективные НПВС конкурентно взаимодействуют с ЦОГ-1 и могут препятствовать ее ингибиции АСК (Gasparyan A.Y., et al., 2008). Также на эффективность антиагрегантного действия АСК могут

оказывать влияние препараты гормонов щитовидной железы, пенициллин, сульфинпиразон (Kasotakis G., et al., 2009).

Клопидогрел практически не вступает в клинически значимые взаимодействия с другими лекарственными препаратами. Но установлено, что ингибитор цитохромов CYP3A4 и CYP3A5 кетоконазол препятствует образованию активного метаболита клопидогрела и снижает его антиагрегантное действие (Farid N.A., Payne C.D., Small D.S., et al., 2007), в то время как индуктор микросомальной окислительной системы рифампин усиливает воздействие препарата на тромбоциты (особенно у пациентов, исходно резистентных к клопидогрелю) (Lau W.C., Gurbel P.A., Watkins P.B., et al., 2004).

Несмотря на то, что ингибиторы ГМГ–КоА–редуктазы (аторвастатин, флувастатин) метаболизируются теми же цитохромами, не установлено негативного влияния статинов на содержание активного метаболита клопидогрела в плазме крови и на его антиагрегантное действие (Saw J., Brennan D.M., Steinhubl S.R., et al, 2007; Farid N.A., Small D.S., Payne C.D., et al., 2008;). Также не выявлены клинически значимые лекарственные взаимодействия клопидогрела с ранитидином и лансопразолом (Small D.S., Farid N.A., Li Y.G., et al., 2008; Small D.S, Farid N.A., Payne C.D., et al., 2008). Вопрос взаимодействия клопидогрела и ингибиторов протонной помпы представляется крайне важным, с учетом достаточно частой клинической необходимости назначения этих препаратов совместно, в том числе и для профилактики желудочно-кишечных осложнений клопидогрела. Фармакодинамические исследования показывают, что омепразол ослабляет антиагрегантное действие клопидогрела, но в наблюдательных исследованиях данное взаимодействие не приводит к увеличению частоты сердечно-сосудистых осложнений. Другие ингибиторы протонного насоса не взаимодействуют с клопидогрелем. Тем не менее, решение о совместно назначении клопидогрела и ингибиторов протонной помпы должно быть индивидуализировано и основываться на рисках развития сердечно-

сосудистых и геморрагических осложнений (Маев И.В. и др., 2013; Kwok C. S., et al., 2012; Tarnawski A. S., 2012; Bouziana S. D., Tziomalos K., 2015; Choi Yoon Jin, Nayoung Kim, In-Jin Jang et al., 2017). Другие препараты (атенолол, нифедипин, дигоксин, теофиллин, антациды, гинкгобилоба, рекомбинантный эритропоэтин) при совместном применении не влияют на фармакокинетику клопидогrella и не изменяют его антиагрегантное действие (Caplain H., Thebault J.J., Necciari J., 1999; Forbes C.D., Lowe G.D., MacLaren M., et al., 1999; Peeters P.A., Crijns H.J., Tamminga W.J., et al., 1999; Tang Y.D., Rinder H.M., Katz S.D., 2007; Aruna D., Naidu M.U., 2007).

Но существуют препараты, которые имеют комплексный механизм действия, который включает и антиагрегатный эффект. В частности, к таким препаратам относится достаточно распространенный в неврологии препарат – пентоксифиллин. В низких дозах он действует на циклооксигеназный путь, способствуя стимуляции синтеза и высвобождения простациклина и уменьшая продукцию тромбоксана. Этот каскад и обеспечивает антиагрегантное действие препарата. *In vitro* было показано, что удовлетворительное ингибиование агрегации тромбоцитов (на 50% и более) было зарегистрировано лишь у 25% пациентов (Суслина З.А., 2005). При этом имеются данные, что более выражен антиагрегантный эффект у пациентов с сахарным диабетом (Nenci G.G., Gresele P., Agnelli G., et al., 1981; Rituparna M., Agrawal N.K., Dash D., et al., 2007; Mohammadpour A. H., Falsoleiman H., Shamsara J., et al., 2014). Таким образом использование данного препарата возможно у пациентов с цереброваскулярными заболеваниями, однако необходимо учитывать возможность развития более выраженной гипоагрегации тромбоцитов на фоне сочетания пентоксифилина и препаратов аспирина или клопидогrella, а также обеспечить более пристальный контроль за геморрагическими осложнениями.

7.5 Возрастные факторы и пол

С увеличением возраста отмечается снижение эффективности препаратов клопидогрела, из-за снижения активности ферментов (Holmes D. R., Dehmer G. J., Kaul S., et al., 2010). С учётом возможного нарушения всасывания ацетилсалициловый кислоты в желудочно-кишечном тракте у пожилых пациентов, возможно снижение антиагрегантного эффекта препаратов АСК (Gasparyan A.Y., et al., 2006).

Вопрос влияния пола на агрегацию тромбоцитов в целом и на эффективность антиагрегантных препаратов в настоящее время остается открытым. Часть авторов сходятся во мнении, что у женщин имеет место изначально повышенный уровень агрегации тромбоцитов, который, вероятнее всего, связан с уровнями половых гормонов. Данные различия сохраняются и в проявлении антиагрегантного действия препаратов у женщин (Haque S. F., et al., 2000; Bobbert P., Stellbaum C., Steffens D., et al., 2012). Однако тщательный анализ имеющихся данных показал, что, несмотря на имеющиеся различия между полами *in vitro*, клинические исходы у женщин и мужчин на фоне антиагрегантных препаратов значимо не отличаются, хотя в женской популяции и отмечается тенденция к более высокой смертности и заболеваемости сердечно-сосудистыми заболеваниями, но в более старшем возрасте. С учетом неоднозначных данных необходимо дальнейшее исследование влияния пола на агрегацию тромбоцитов, действие антиагрегантных препаратов и клинические исходы у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (Wang T. Y., Angiolillo D. J., Cushman M., et al., 2012; Giosia P.D., et al., 2017;).

7.6 Индекс массы тела

При значимом увеличении индекса массы тела возможен недостаточный эффект от действия антиагрегантных препаратов

(клопидогрела и аспирина), вероятнее вследствие недостаточности дозы (Gasparyan A.Y., et al., 2008; Holmes D. R., Dehmer G. J., Kaul S., et al., 2010). Несмотря на то, что показана сопоставимая клиническая эффективность различных доз аспирина (от 75 мг до 1300 мг), у некоторых пациентов лабораторная резистентность к препаратам аспирина может быть преодолена путем увеличения суточной дозы со 100 мг до 300 мг, однако при этом нет данных о снижении клинических событий в дальнейшем (Hankey G. J., Eikelboom J. W., 2006).

7.7 Длительность приема препаратов

При длительном приеме аспирина может снижаться чувствительность тромбоцитов к препарату (Kasotakis G., et al., 2009). F.M. Pulcinelli и соавт., рассматривая опыт применения аспирина (100-325 мг/день) у лиц с повышенным риском атеротромбоза, показали что, несмотря на адекватную степень ингибиции функциональной активности тромбоцитов, сохраняющуюся в течение 2 месяцев, более длительное использование АСК приводило к прогрессирующему снижению чувствительности к его эффектам (Pulcinelli F.M., Pignatelli P., Celestini A., et al., 2004). С другой стороны, есть работы, которые указывают на то, что эффект АСК не только не уменьшается с течением времени, а может даже нарастать. Механизм этих изменений в настоящий момент до конца не ясен, возможно, он связан с развитием со временем более выраженной приверженности к терапии.

При длительном (1 год и более) приеме клопидогрела его антиагрегантное действие не ослабевает, (Saw J., Madsen E.H., Chan S., et al., 2008), а по некоторым данным, может даже усиливаться (Helgason C.M., Grossi E., Pandey D., et al., 2008).

7.8 Курение

У курильщиков происходит изменение фармакокинетического профиля при приёме препаратов клопидогрела. У курящих добровольцев отмечалась укорочение периода полураспада на 30% по сравнению с некурящими (Yousef A.M., Arafat T., Bulatova N.R., et al., 2008). Попадание никотина в кровь приводит к системным изменениям в крови курильщика. Спустя 10-20 минут после выкуренной сигареты в крови происходит повышение катехоламинов, в частности эpineфрина, в связи с чем повышается артериальное давление и частота сердечных сокращений. А также происходит увеличение чувствительности тромбоцитов к тромбину, что приводит к более выраженной агрегации тромбоцитов у курильщиков, несмотря на прием ацетилсалициловой кислоты. Также показано, что никотин, напрямую или через высвобождение эндогенного адреналина, усиливает агрегацию тромбоцитов (Hung J., Lam J.Y., Lacoste L., et al., 1995; Kasotakis G., et al., 2009). Таким образом, курение является важным фактором, влияющим на эффективность применения антиагрегантных препаратов (Paluch Z., Jedlicková V., Skibová J., et al., 2007).

В настоящий момент, обсуждается возможность коррекции дозы и режима приема препаратов ацетилсалициловый кислоты и клопидогрела в зависимости от возраста, индекса массы тела, сопутствующих заболеваний, длительности приёма препаратов, однако пока эти данные не внесены в российские и международные рекомендации и требуется дальнейшее изучение вопроса индивидуализации антиагрегантной терапии.

С учетом наличия большого количества факторов, влияющих на терапию антиагрегантными препаратами, важно знать о выраженности антиагрегантного ответа на определенный препарат у каждого отдельного пациента с целью повышения эффективности и безопасности данной терапии.

8. Методы исследования агрегации тромбоцитов

Исследование агрегации тромбоцитов необходимо для определения функционального состояния этих клеток и оценки возможности участия их в процессе агрегации. Выделяют спонтанную агрегацию тромбоцитов, которая происходит без участия индуктора, и индуцированную (Филиппова О.И. и др, 2012; Козловский В.И. и др., 2014). При развитии некардиоэмболического сердечно-сосудистого события в организме пациента происходит индукция тромбоцитов за счет дисфункции эндотелия и запуска каскада реакций, приводящих к агрегации. Поэтому при исследовании агрегации тромбоцитов на фоне приема антиагрегантных препаратов, чаще используют методы индуцированной агрегации тромбоцитов. В лабораторных условиях в качестве индуктора агрегации тромбоцитов могут выступать:

- Коллаген
- Арахидоновая кислота
- Адреналин
- АДФ
- Тромбин и д.р.

Методы оценки функционального состояния тромбоцитов были разработаны для обследования пациентов с нарушениями тромбоцитарного звена гемостаза и лишь относительно недавно стали применяться для оценки выраженности подавления агрегации тромбоцитов на фоне терапии АСК и клопидогрелем (Сироткина О.В. и др., 2013; Shinichiro U., Takeuchi M., Osawa M., et al., 1983; Sambu N., Curzen N., 2011; Kovacs E. G., et al., 2014; Pettersen A.A., et al., 2015; Soon T. L., et al., 2015).

8.1 Оптическая агрегатометрия по Борну

Наиболее распространенным методом оценки как индуцированной, так и спонтанной агрегации тромбоцитов является турбидиметрический

метод Борна, основанный на исследовании изменений оптической плотности плазмы. Изменение оптических свойств исследуемого раствора в процессе агрегации тромбоцитов обусловлено уменьшением общей рассеивающей поверхности клеток в результате их склеивания друг с другом (Born G.V., 1962). Оптическая агрегатометрия по Борну признана «золотым стандартом» в исследовании функциональной активности тромбоцитов. В качестве индукторов могут выступать практически любые агонисты, но наиболее специфичным для оценки эффективности АСК является арахидоновая кислота, которая индуцирует агрегацию тромбоцитов через тромбоксан A₂ (Gasparyan A.Y., et al., 2008). При оценке эффекта клопидогрела целесообразно в качестве индуктора использовать АДФ (с учетом механизма действия препарата). Однако оптическая агрегатометрия является технически сложным методом, требующим много времени, в связи с чем ограничено широкое распространение этого метода в клинической практике (Angiolillo D. J., et al., 2007; Willibald H., Trenk D., Frundi D., et al., 2007).

8.2 Импедансная агрегатометрия

Импедансная агрегатометрия появилась в практике в 1980-х годах. Метод основан на регистрации изменений сопротивления электрода, помещенного в цельную кровь (может быть использована и обогащенная тромбоцитами плазма) при налипании на электрод тромбоцитов или их агрегатов. Когда активированные тромбоциты прикрепляются к электродам, сопротивление между ними возрастает. Метод регистрирует в основном не агрегацию, а прикрепление (адгезию) тромбоцитов к поверхности электрода. Принципиальный недостаток метода связан с возможностью налипания на электрод в первую очередь белков плазмы, а при проведении анализа в цельной крови – и других форменных элементов (лейкоцитов и эритроцитов), что нивелирует показатели для тромбоцитов (Алекян Б.Г. Заключение междисциплинарного Совета Экспертов, 2014). Но этот метод исследования

агрегации более удобен в реальной клинической практике, так как используется цельная кровь, упрощена пробоподготовка (не требуется центрифугирования образца) (Грицан Г.В. и др., 2013; Mackie I.J., Jones R., Machin S.J., 1984; Hankey G.J., Eikelboom J.W., 2006; Ivandic B. T., et al., 2007; Caroline S., et al., 2012; Paniccia R., Priora R., et al., 2015).

8.3 Проточная цитометрия

Проточная цитометрия является современной технологией быстрого оптического измерения параметров клетки, ее органелл и происходящих в ней процессов. Методом проточно-цитофлуориметрического анализа можно изучать функцию тромбоцитов во взвеси отмытых тромбоцитов, в плазме, богатой тромбоцитами, и цельной крови. Проточная цитометрия цельной крови дает возможность изучать функциональные особенности тромбоцитов в естественных условиях с учетом взаимодействий с другими клетками крови (Fox S.C., Sasae R., Janson S. et al., 2004; Aleil B., Ravanat C., Cazenave J. et al., 2005; Sbrana S., Pina F.D., Rizza A. et al., 2008). Основными признаками активации тромбоцитов, выявляемыми с использованием проточного цитофлуориметра, являются конформационные изменения в интегрине IIb / IIIa, выброс белков из α гранул, образование моноцитарно-тромбоцитарных и лейкоцитарно-тромбоцитарных агрегатов, появление микрочастиц тромбоцитов в периферической крови. Для мониторинга эффективности терапии препаратами клопидогрела методом проточной цитометрии определяют степень фосфорилирования внутриклеточного фосфопротеина (Aleil B., Ravanat C., Cazenave J., et al., 2005). Проточная цитометрия может быть использована и для оценки степени ингибирования ЦОГ препаратами АСК (Wolfgang H., et al., 2007). Плюсами проточной цитометрии является возможность использования цельной крови в небольшом количестве. Однако, с учетом сложной пробоподготовки и необходимости выполнения анализа

высококвалифицированным персоналом, распространение этого метода ограничено (Хайдуков С.В. и др., 2007; Sambu N., et al., 2011;).

8.4 Методы point-of-care

В настоящее время всё большую распространенность получают методы, позволяющие быстро оценить агрегацию тромбоцитов (методы point-of-care). Эти методы не стандартизованы, используют различные алгоритмы определения агрегации тромбоцитов, но тем не менее могут быть использованы в том числе и для оценки эффективности АСК и препаратов клопидогрела. К числу этих методов относится VerifyNow, PFA-100, Multiplate (Sambu N., et al., 2011).

VerifyNow является быстрым, автоматизированным методом исследования агрегации тромбоцитов в цельной крови. В основе метода лежит принцип оптической агрегатометрии. В качестве индукторов используется арахидоновая кислота и АДФ. Результат выдается в течение 2-5 минут, что позволяет использовать метод в экстренных случаях у кровати пациента. Показана хорошая корреляция результатов исследования агрегации тромбоцитов на приборе VerifyNow и методом оптической агрегатометрии по Борну (Smith J.W., Steinhubl S.R., Lincoff A.M., et al., 1999; Malinin A., Pokov A., Swaim L., et al., 2006; Jakubowsky J.A., Payne C.D., Li Y.G., et al., 2008; Bouman H. J., Parlak E., Werkum J. W., et al., 2010).

Platelet function assay (PFA)-100 также автоматизированный прибор, в основе которого лежит метод оптической агрегатометрии. При исследовании используется цельная кровь, однако требуется ручная подготовка проб и отстаивание в течение 15 минут. К недостаткам данного прибора относится зависимость результата от гематокрита и фактора Виллебранда. Имеются картриджи, содержащие коллаген и адреналин (для определения чувствительности к АСК), а также АДФ (для определения чувствительности к препаратам клопидогрела). Но было показано, что данный метод не может

быть использован у пациентов, получающих клопидогрел, однако достаточно хорошо зарекомендовал себя при оценке выраженности эффекта АСК (Anderson K., Hurlen M., Arnesen H., et al., 2003; Paniccia R., Antonucci E., Gori A.M., et al., 2007; Kotzailias N., et al., 2007).

Multiplate (прибор разработан в Германии) – в основе принцип импедансной агрегатометрии. Позволяет оценивать выраженность влияния на агрегацию тромбоцитов АСК и клопидогрела. Исследование проводится в цельной крови, требуется всего 0,3 мл крови на проведения анализа (что расширяет возможности применения метода – может быть использован в педиатрической практике). Не требует какой-либо пробоподготовки, время исследования – 10 минут. Результаты данного исследования хорошо коррелируют с «золотым стандартом» оценки функциональной активности тромбоцитов (Tóth O., Calatzis A., Penz S., et al., 2006; Sibbing D., Braun S., Jawansky S., et al., 2008; Mannu Gurdeep S., Macartney A., Lambert J. R. A., et al., 2014).

Несмотря на большое количество методов, способных определять агрегацию тромбоцитов, в настоящее время не существует единого стандартизованного метода, по которому можно было бы однозначно судить о выраженности антиагрегантного эффекта АСК и клопидогрела. В связи с чем необходимо дальнейшее проведение исследований, направленных на стандартизацию методов исследования агрегации тромбоцитов на фоне терапии антиагрегантными препаратами для внедрения их в реальную клиническую практику (Sambu N., et al., 2011; Bagoly Z., F. Sarkady, Magyar T., et al., 2013; Femia E.A., Scavone M., Lecchi A., et al., 2013; Tsuyoshi U., Baba Y., Kohara S., et al., 2015).

9. Клиническая и лабораторная резистентность к антиагрегантным препаратам и её значимость

Несмотря на доказанную эффективность антиагрегантных препаратов, есть ряд пациентов, у которых сердечно-сосудистые события происходят даже при условии регулярного приема АСК и/или клопидогрела. Такую ситуацию называют резистентностью к антиагрегантным препаратам.

Выделяют клиническую и лабораторную резистентность (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., M.U. Farooq, 2013;).

О клинической резистентности можно говорить в том случае, если у пациента на фоне регулярного приема антиагрегантных препаратов случаются повторные ишемические события.

Лабораторная резистентность (или высокая остаточная реактивность тромбоцитов (ВОРТ)) – это состояние, при котором реактивность тромбоцитов, определяемая различными методами *in vitro*, сохраняется, несмотря на терапию антиагрегантными препаратами (Ломоносова А.А. и др., 2012; Kuliczkowski W., et al., 2009).

Причем необходимо отметить, что не обязательно лабораторная резистентность обязательно закончится повторным ишемическим событием, и наоборот, клиническая резистентность не всегда подтверждается лабораторной. Но есть процент пациентов (от 0,2 до 14,5% по разным данным) (Snoep J.D., Hovens M. M., Eikenboom J. C., et al., 2007), у которых фиксируются оба эти состояния (Kuliczkowski W., et al., 2009).

Лабораторная резистентность к аспирину встречается, по разным данным, у 5 - 65% пациентов. В проведенном мета-анализе 12 исследований (общее количество пациентов – 1813) средняя распространенность лабораторной резистентности составила 27% (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).

У 5 - 44% пациентов выявляется лабораторная резистентность к клопидогрелю (Kuliczkowski W., et al., 2009). По данным метаанализа, средняя частота резистентности к клопидогрелю составила 21% (Snoep J.D., Hovens M.M., Eikenboom J.C., et al., 2007; Shuvanan R., 2014).

До 6% пациентов могут иметь недостаточный ответ на двойную антиагрегантную терапию (аспирин + клопидогрел) (Itsik Ben-Dor, Kleiman N. S., Lev E., 2009).

Достаточно большой разброс по частоте встречаемости феномена резистентности к антиагрегантным препаратам, вероятно, связан с различием методов, которыми определяется лабораторная резистентность, и невозможностью их сопоставления (Itsik Ben-Dor, Kleiman N. S., Lev E., 2009; Paniccia R., et al., 2015).

С практической точки зрения при выявлении лабораторной резистентности встает вопрос о коррекции антиагрегантной терапии, основываясь на данных анализа агрегации тромбоцитов, а не только на повторных сосудистых событиях у пациента.

В 2011 и 2012 г опубликованы результаты клинических исследований (GRAVITAS, ARCTIC) с участием пациентов кардиологического профиля, оценивающие целесообразность коррекции антиагрегантной терапии, основываясь на результатах исследования агрегации тромбоцитов. И хотя эти исследования не показали клинически значимых преимуществ между коррекцией антиагрегантной терапии на основании лабораторной резистентности и стандартной антиагрегантной терапией, сами исследователи сообщают о дальнейшей необходимости исследования этого вопроса, в том числе на пациентах более высокого риска сердечно-сосудистых осложнений (Мирзаев К.Б. и др., 2015; Price M. J., Berger P. B., Teirstein P. S., et al., 2011; Collet J.-P., Cuisset T., Rangé G., et al., 2012).

В других исследованиях (ADAPT-DES) показано, что ВОРТ коррелирует с худшим клиническим исходом, развитием повторных

сосудистых событий (Пучиньян Н.Ф. и др, 2007, 2009; Grottemeyer K.H. et al., 1993; Stone G.W., Witzenbichler B., Weisz G., et al., 2013).

При анализе целесообразности исследования агрегации тромбоцитов у пациентов с цереброваскулярными заболеваниями было показано, что некоторые тесты могут быть полезны, но полученных данных недостаточно и в настоящее время необходимо проведение больших рандомизированных исследований для установления прогностического значения каждого метода контроля эффективности и безопасности антиагрегантной терапии (Dretzke J., Riley R. D, Lordkipanidzé M., et al., 2015).

В ходе проспективного анализа (326 пациентов со стабильной стенокардией, получавших аспирин в ежедневной дозе 325 мг), проведенного в клиниках Кливленда, было показано, что пациенты с выявляемой лабораторной резистентностью имели более высокий риск повторного инфаркта миокарда, инсульта и внезапной сосудистой смерти (примерно в 3,1 раза). Лабораторную резистентность определяли методом оптической агрегометрии в обогащенной тромбоцитами плазме с добавлением в нее индукторов агрегации (АДФ, адреналин или коллаген) (Gum P.A., Kottke-Marchant K., Welsh P.A., et al., 2003).

В 2014 г было опубликовано заключение междисциплинарного Совета Экспертов Российского общества ангиологов и сосудистых хирургов, Российского научного общества специалистов по рентгенэндоваскулярной диагностике и лечению, Национальной ассоциации по борьбе с инсультами, Национального научного общества воспаления, в котором сообщалось о целесообразности тестирования функции тромбоцитов в клинической практике с учетом того, что резистентность к антитромбоцитарной терапии достоверно связана с худшим прогнозом и зависит от множества факторов. (Алекян Б.Г., Заключение междисциплинарного Совета Экспертов, 2014).

Кроме того, еще в 2012 г исследование агрегации тромбоцитов при нарушении мозгового кровообращения по ишемическому и геморрагическому типу было внесено в российские стандарты оказания

специализированной медицинской помощи пациентам с данной патологией (Приказ министерства здравоохранения РФ №1692н от 29.12.2012 г; №1740н от 29.12.2012 г; №1749н от 29.12.2012 г; №1693н от 29.12.2012 г).

На основании накопленных знаний об эффективности, безопасности, резистентности к действию антиагрегантных препаратов, в настоящее время сформировано четкое представление о необходимости индивидуализации данной терапии. Необходимо дальнейшее изучение выраженности ответа на антиагрегантные препараты с использованием надежных методов лабораторной оценки, определение их прогностической значимости с целью внедрения в рутинную клиническую практику для повышения эффективности и безопасности профилактики сердечно-сосудистых заболеваний в целом и инсульта в частности.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Настоящее исследование посвящено изучению агрегации тромбоцитов у пациентов с нарушением мозгового кровообращения в анамнезе на фоне антиагрегантной терапии. Исследование проводилось с 2015 г по 2017 г и включало 2 этапа.

1. Ретроспективный анализ историй болезни пациентов с нарушением мозгового кровообращения в анамнезе, наблюдавшихся на неврологическом отделении СПБ ГБУЗ «ГКДЦ № 1» в 2013-2014 гг.

2. Телефонное интервью данных пациентов в 2017 г.

Всего в исследование было включено 408 пациентов, из них 182 (44,6%) мужчины и 226 (55,4%) женщин. Однако из дальнейшего анализа были исключены 13 пациентов, которые принимали в качестве антитромботической терапии курантил, с учетом малого количества пациентов. 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.

Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России.

2.1 Клиническая характеристика пациентов

Пациенты были поделены на 4 группы.

В первую группу вошли пациенты, которые в качестве антиагрегантной терапии принимали ежедневно препараты АСК в суточной дозе 75-100 мг. Средний возраст пациентов в данной группе составил 61 (56;67) год. Клиническая характеристика данной группы представлена в таблице 2.

Таблица 2. – Клиническая характеристика первой группы больных

Показатель	Число пациентов (n=262)	
	Абс.	% от общего числа
Женщины	142	54,20
Мужчины	120	46,80
Основной диагноз:		
ТИА	21	8,01
ИИ (КЭ)	2	0,76
ИИ (лакун)	16	6,11
ИИ (неуточ)	93	35,50
ИИ (атерот)	34	12,98
ОНМК (геморраг)	5	191
Венозный инсульт	0	0
ХНМК	70	26,72
Пациенты с повторными ИИ различных патогенетических подтипов	21	8,01
Сопутствующий диагноз:		
СД 2 типа	48	18,30
ГБ	262	100
Церебральный атеросклероз	262	100
Оперативное лечение прецеребральных артерий в анамнезе:		
КЭАЭ	26	9,90
Стентирование	12	4,60

Во вторую группу вошли пациенты, которые в качестве антиагрегантной терапии принимали ежедневно препараты клопидогрела в суточной дозе 75 мг. Средний возраст пациентов в данной группе составил 62 (52;71) года. Клиническая характеристика данной группы представлена в таблице 3.

Таблица 3. – Клиническая характеристика второй группы больных

Показатель	Число пациентов (n=51)	
	Абс.	% от общего числа
Женщины	26	50,98
Мужчины	25	49,02
Основной диагноз:		
ТИА	3	5,88
ИИ (КЭ)	1	1,96
ИИ (лакун)	2	3,92
ИИ (неуточ)	15	29,41
ИИ (атерот)	15	29,41
ОНМК (геморраг)	0	0
Венозный инсульт	1	1,96
ХНМК	9	17,65
Пациенты с повторными ИИ различных патогенетических подтипов	5	9,80
Сопутствующий диагноз:		
СД 2 типа	10	19,60
ГБ	51	100
Церебральный атеросклероз	31	100
Оперативное лечение прецеребральных артерий в анамнезе:		
КЭАЭ	11	21,60
Стентирование	7	13,70

В третью группу вошли пациенты, которые получали ежедневно двойную антиагрегантную терапию: 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. Клиническая характеристика данной группы представлена в таблице 4.

Таблица 4. – Клиническая характеристика третьей группы больных

Показатель	Число пациентов (n=17)	
	Абс.	% от общего числа
Женщины	7	41,18
Мужчины	10	58,82
Основной диагноз:		
ТИА	1	5,88
ИИ (КЭ)	0	0
ИИ (лакун)	1	5,88
ИИ (неуточ)	2	11,76
ИИ (атерот)	10	58,82
ОНМК (геморраг)	0	0
Венозный инсульт	0	0
ХНМК	2	11,76
Пациенты с повторными ИИ различных патогенетических подтипов	1	5,88
Сопутствующий диагноз:		
СД 2 типа	2	11,80
ГБ	17	100
Церебральный атеросклероз	17	100
Оперативное лечение прецеребральных артерий в анамнезе:		
КЭАЭ	4	23,50
Стентирование	5	29,40

Хроническое нарушение мозгового кровообращения (ХНМК), у включенных в исследование пациентов, было подтвержденного атеротромботического генеза. Пациенты, включенные в исследование с хроническим нарушением мозгового кровообращения, получали

антиагрегантную терапию в качестве первичной профилактики ОНМК или по сопутствующим кардиологическим показаниям.

В четвертую группу вошли 65 пациентов, которые составили группу сравнения, так как не получали антиагрегантные препараты. В данную группу было включено 22 мужчины (33,85%) и 43 женщины (66,15%). Средний возраст пациентов в этой группе составил 59 (50;64) лет. В четвертой группе пациентов диагноз гипертонической болезни был установлен у 27 (45%) пациентов, церебрального атеросклероза - у 25 (38,50%), а сахарный диабет у 2 (3,10%) пациентов.

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 $p=0,168$).

2.2 Методы исследования

На первом этапе исследования проводился ретроспективный анализ медицинской документации (амбулаторных карт) пациентов, включенных в исследование, за 2013-2014 гг. с целью формирования базы данных, которая включала в себя:

- Пол
- Возраст
- Разворнутый основной и сопутствующий диагнозы
- Информацию о всех принимаемых пациентом препаратах и их дозах
- Показатели импедансной агрегатометрии, выполненной с индукторами АДФ и коллаген
- Показатели липидного обмена (холестерин общий, триглицериды, ЛПВП, ЛПНП, ЛПОНП, атерогенный индекс)

- Показатели фибриногена, СРБ.

66 пациентам оценка агрегации тромбоцитов методом импедансной агрегатометрии в 2013-2014 г была выполнена дважды (в срок от 1 до 15 месяцев). Данные повторной импедансной агрегатометрии также были внесены в базу и в дальнейшем проанализированы. 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.

Всем пациентам проводилась оценка активности тромбоцитов с помощью импедансной агрегатометрии на аппарате CHRONO-LOG (США), модель 590. Исследование проводилось в цельной крови с использованием в качестве индуктора АДФ и коллагена. Конечная концентрация индукторов: АДФ - 10 мкМ/мл, коллаген - 2 мкг/мл.

Результат исследования регистрировался в виде кривой изменения электрического потенциала (рис 2) с расчетом трех показателей для каждого индуктора.

1. Lag Time (сек) – это время от момента добавления индуктора до начала агрегации тромбоцитов, которую может зафиксировать прибор, то есть данный показатель отражает время задержки реакции тромбоцитов. Связь времени задержки с функциональной активностью тромбоцитов обратно-пропорциональная: чем ниже активность тромбоцитов, тем позже начинается агрегация и подъем кривой агрегации;

2. Амплитуда агрегации (ом) – максимальное значение изменения электрического потенциала соответственно выраженности агрегации в ответ на введение индуктора;

3. Площадь под кривой агрегации (area under curve – AUC, ом*сек) – показатель, интегрально отражающий тромбоцитарную активность и зависящий от соотношения амплитуды агрегации и скорости её нарастания в условиях фиксированного общего времени исследования.

Связь агрегации тромбоцитов с амплитудой и площадью под кривой агрегации прямая – чем меньше данные показатели, тем меньше агрегационная способность.

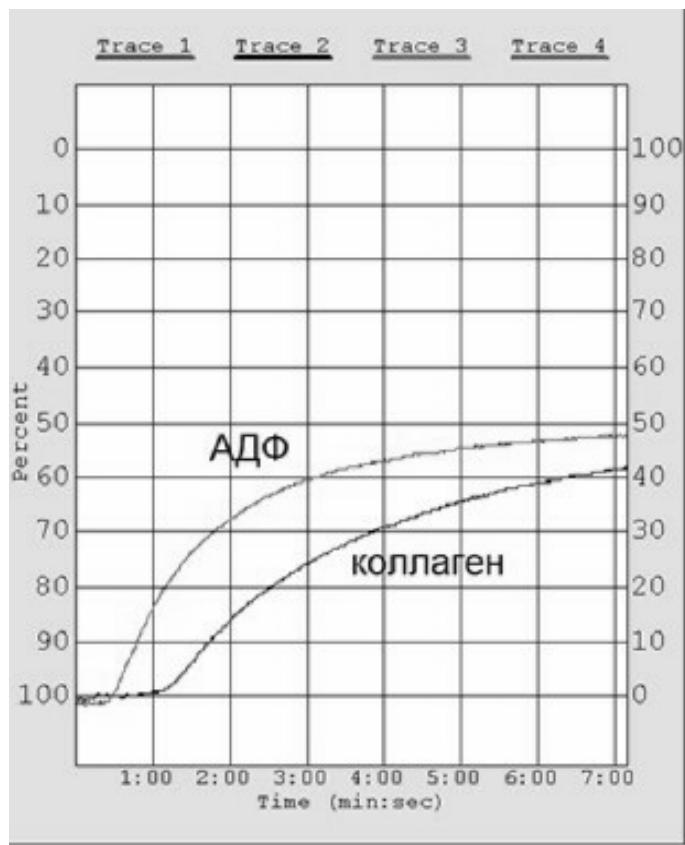


Рисунок 2. – Результат импедансной агрегометрии у пациента К. 62 лет, не получающего антиагрегантные препараты

Исследование фибриногена производилось на автоматическом коагулометре STA-R Evolution (производитель Stago, Франция) с использованием реактива STA-Fibrinogen 5 (производитель Stago, Франция).

Исследование холестерина, триглицеридов, ЛПВП, ЛПНП, ЛПОНП, атерогенного индекса и СРБ проводилось одновременно с импедансной агрегометрией на автоматическом биохимическом анализаторе Cobas 6000 модуль с 501, производство Roche/Hitachi с использованием стандартных реагентов согласно прилагаемой инструкции.

Лабораторные исследования проводились в клинико-диагностической лаборатории СПб ГБУЗ «Консультативно-диагностический центр №1» г. Санкт-Петербург.

На втором этапе исследования в феврале 2017 г было проведено телефонное интервью включенных пациентов. Целью данного интервью было выявление повторных сердечно-сосудистых событий у пациентов за период с 2013-2014 г по 2017 г, оценка приверженности пациентов к терапии, выявление осложнений от антиагрегантной терапии (геморрагических и со стороны желудочно-кишечного тракта). 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. Вопросы телефонного интервью представлены в приложении 1.

2.3 Методы статистического анализа полученных данных

Полученные данные были подвергнуты статистической обработке с использованием пакета статистических программ SAS v9.4. Для количественных данных выполнялась проверка нормальности с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. Качественные переменные, распределение которых не отличается от нормального, описаны через среднее значение и стандартную ошибку среднего. Количественные данные, распределение которых отличается от нормального, описаны при помощи медианы, 25 и 75 квартилей. С учетом того, что в разных группах пациентов одни и те же показатели имели различное распределение, данные приведены в виде минимального и максимального значений, Me (Q25; Q75).

Для описания разных значений категориальных данных посчитаны абсолютные частоты и проценты от общего количества наблюдений. Обработка категориальных данных проведена с использованием таблиц

частот, таблиц сопряженности, критерия ХИ-квадрат или точного критерия Фишера (в случае малого числа наблюдений).

Для оценки взаимосвязи количественных переменных, распределение которых отличается от нормального, использовался коэффициент корреляции Спирмена.

Для сравнения влияния различных антиагрегантных препаратов в группах по нормально распределенным данным использованы критерии ANOVA (однофакторный дисперсионный анализ), с post-hoc анализом. Для данных, распределение которых отличаются от нормального, использовались критерий Манна-Уитни (в случае двух групп) или критерий Краскела-Уоллиса (в случае трёх и более групп сравнения).

Для исследования динамики данных, распределение которых отличалось от нормального, применялся критерий Вилкоксона. Динамика показателей исследовалась в каждой группе по-отдельности. Анализ зависимости динамики показателей агрегации тромбоцитов от пола, возраста и клинического диагноза проводился на новой переменной - дельте показателя, выраженной в % и равной (значение показателя_1 – значение показателя_2) *100% / значение показателя_1.

Критерием статистической достоверности получаемых выводов считали общепринятую в интерпретации медико-биологических исследований величину $p < 0,05$.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

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

В настоящее время общепринятым в мире является тот факт, что препараты АСК могут быть использованы по показаниям для первичной профилактики нарушений мозгового кровообращения и абсолютно показаны всем пациентам, перенесшим некардиоэмболическое острое нарушение мозгового кровообращения или ТИА с целью вторичной профилактики сердечно-сосудистых событий. Но до сих пор остро стоит вопрос индивидуализации антиагрегантной терапии, вопрос оценки агрегации тромбоцитов на фоне лечения для повышения эффективности и безопасности данной терапии.

Для оценки активности агрегации тромбоцитов у пациентов с нарушением мозгового кровообращения в анамнезе на фоне антиагрегантной терапии всем пациентам выполнялось исследование – импедансная агрегатометрия с двумя индукторами агрегации (АДФ и коллаген).

Было проанализировано наличие корреляционных связей между возрастом и изменениями показателей импедансной агрегатометрии. У пациентов, которые не получают антитромбоцитарную терапию, а также у тех, кто получает препараты клопидогрела или ДАТ, не было выявлено взаимосвязи между возрастом и изменениями показателей агрегации тромбоцитов. А у пациентов, которые получают препараты АСК, выявлены значимые, слабые, отрицательные корреляции между возрастом и амплитудой (АДФ) $r_s=-0,16$, площадью под кривой агрегации (АДФ) $r_s=-0,18$ и площадью под кривой агрегации (коллаген) $r_s=-0,12$ (непараметрическая корреляция Спирмена). Таким образом выявлена тенденция, что чем старше

пациент, тем больше меняются показатели импедансной агрегатометрии в сторону гипоагрегации при терапии АСК.

В первой и второй группах пациентов, а также в группе сравнения была изучена зависимость между показателями импедансной агрегатометрии и полом. Результаты представлены в таблице 5.

Таблица 5. – Показатели импедансной агрегатометрии у пациентов мужского и женского пола

Показатели		группа сравнения		группа 1		группа 2	
		Пол	Муж	Жен	муж	жен	муж
Lag Time (АДФ)	Q25	29,00	22,00	10,00	13,00	14,00	6,00
	Медиана Me	35,50	33,00	26,00	20,00	26,00	29,50
	Q75	45,00	46,00	41,00	34,00	52,00	37,00
Lag Time (коллаген)	Q25	58,00	52,00	62,00	60,00	63,00	53,00
	Медиана Me	61,00	62,00	74,00*	68,50*	74,00*	59,50*
	Q75	72,00	70,00	87,50	78,00	90,00	76,00
Амплитуда (АДФ)	Q25	10,00	12,00	10,00	12,00	3,00	2,00
	Медиана Me	12,00	13,00	12,00*	14,00*	5,00	11,00
	Q75	16,00	16,00	14,00	17,00	9,00	16,00
Амплитуда (коллаген)	Q25	15,00	17,00	12,00	15,00	12,00	16,00
	Медиана Me	17,50	19,00	16,00*	18,00*	16,00	18,00
	Q75	20,00	20,00	19,00	20,00	18,00	22,00
Площадь (АДФ)	Q25	34,90	47,10	37,70	49,30	10,50	9,70
	Медиана Me	52,65	55,90	51,10*	60,70*	21,80	46,60
	Q75	64,30	64,30	60,90	71,10	39,20	67,30
Площадь (коллаген)	Q25	56,00	57,90	36,65	45,00	35,00	52,10
	Медиана Me	60,55	65,00	51,90*	55,95*	52,45*	62,75*
	Q75	71,80	77,10	62,25	67,40	62,55	70,60

*- отмечены показатели, которые достоверно отличаются у пациентов женского и мужского пола ($p<0,05$), непараметрический критерий Манна-Уитни

Как видно из таблицы 5, у пациентов группы сравнения не выявлено достоверных различий между показателями импедансной агрегатометрии у мужчин и женщин. Но в то же время, у женщин из первой группы, получающих препараты АСК, достоверно отмечается более высокий уровень агрегации в сравнении с пациентами мужского пола по следующим показателям: LagTime(коллаген), амплитуде (АДФ и коллаген) и площади под кривой агрегации (АДФ и коллаген). У пациентов, получающих клопидогрел в дозе 75 мг/сутки, достоверные различия по полу касались LagTime (коллаген) и площади под кривой агрегации (коллаген). И так же, как и в первой группе, у женщин данные показатели отражают достоверно более раннее начало и более выраженную агрегацию по сравнению с пациентами мужского пола из этой же группы.

В таблице 6 представлена описательная статистика полученных результатов импедансной агрегатометрии для пациентов, принимающих препараты АСК, клопидогрела, ДАТ и группы сравнения (группы 1,2,3 и 4 соответственно). Выделенные 4 группы пациентов сопоставимы между собой по полу и возрасту (критерий Хи-квадрат $p=0,26$; критерий Краскела-Уоллиса $p=0,168$).

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 LagTime (при использовании в качестве индуктора коллагена) до 70 (61;82) сек и значимо ($p=0,00003$) уменьшается площадь под кривой агрегации (коллаген) 53,35 (41,70;65) ом^{*}сек против 62,70 (57,50;74,10) ом^{*}сек в группе сравнения.

Таблица 6. – Результаты импедансной агрегатометрии у пациентов с нарушением мозгового кровообращения на фоне антиагрегантной терапии

Группа	Min значение	Max значение	Q25	Медиана (Me)	Q75
Lag Time (АДФ) сек					
1	2,00	409,00	12,00	23,50*	37,00
2	4,00	421,00	12,00	29,00	50,00
3	4,00	76,00	12,00	22,00	42,00
4	3,00	388,00	24,00	34,00	46,00
Lag Time (коллаген) сек					
1	34,00	420,00	61,00	70,00*	82,00
2	40,00	248,00	58,00	68,00	82,00
3	58,00	140,00	72,00	78,00*	86,00
4	17,00	99,00	54,00	62,00	70,00
Амплитуда (АДФ) ом					
1	0,00	23,00	10,00	13,00	15,00
2	0,00	20,00	2,00	7,00*	12,00
3	1,00	20,00	1,00	4,00*	6,00
4	0,00	20,00	12,00	13,00	16,00
Амплитуда (коллаген) ом					
1	0,00	29,00	14,00	17,00	20,00
2	1,00	58,00	15,00	17,00	20,00
3	1,00	26,00	10,00	13,00*	16,00
4	13,00	26,00	16,00	18,00	20,00
Площадь (АДФ) ом*сек					
1	2,10	102,10	44,40	56,75	66,90
2	0,00	84,50	9,70	28,10*	51,50
3	4,40	82,60	9,40	15,70*	25,40
4	2,70	85,30	43,30	54,70	64,30
Площадь (коллаген) ом*сек					
1	0,80	102,20	41,70	53,35*	65,00
2	1,70	103,90	41,80	61,05	67,70
3	3,50	81,30	30,30	36,50*	50,90
4	38,70	99,50	57,50	62,70	74,10

*- отмечены показатели импедансной агрегатометрии, которые значимо отличаются от результатов группы сравнения ($p<0,05$, сравнение групп проводилось с использованием критерия Краскела-Уолиса)

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.

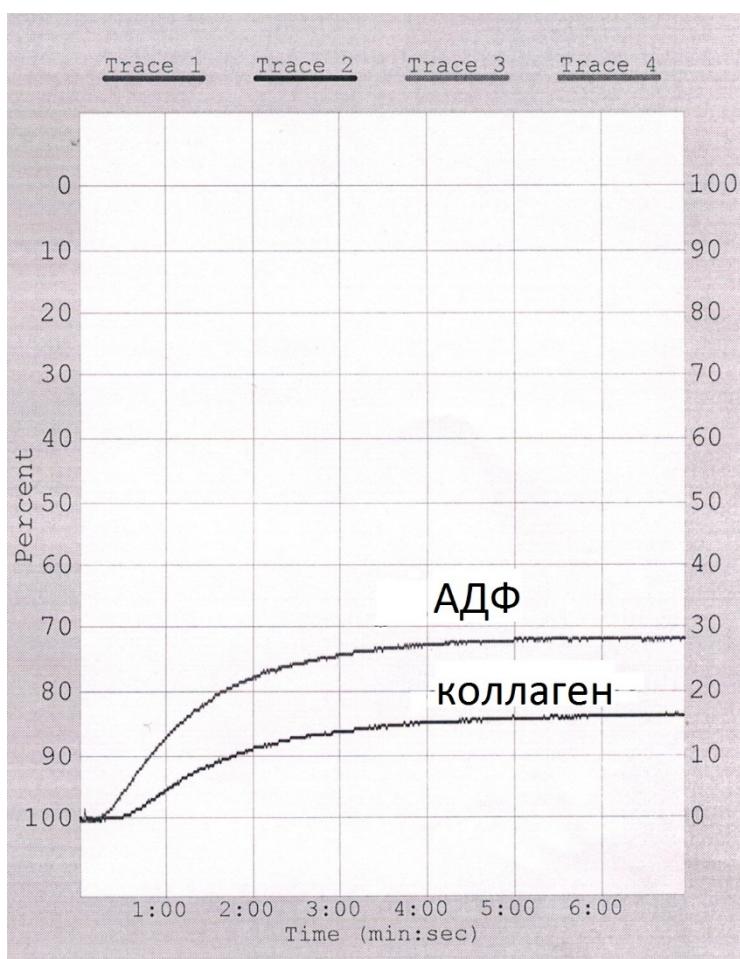


Рисунок 3. – Пример кривых агрегации пациента К., находящегося на терапии АСК

Для второй группы пациентов, которые получали препараты клопидогрела 75 мг в сутки, также выявлены значимые отличия от группы сравнения, которые касаются 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 ($p=0,000086$).

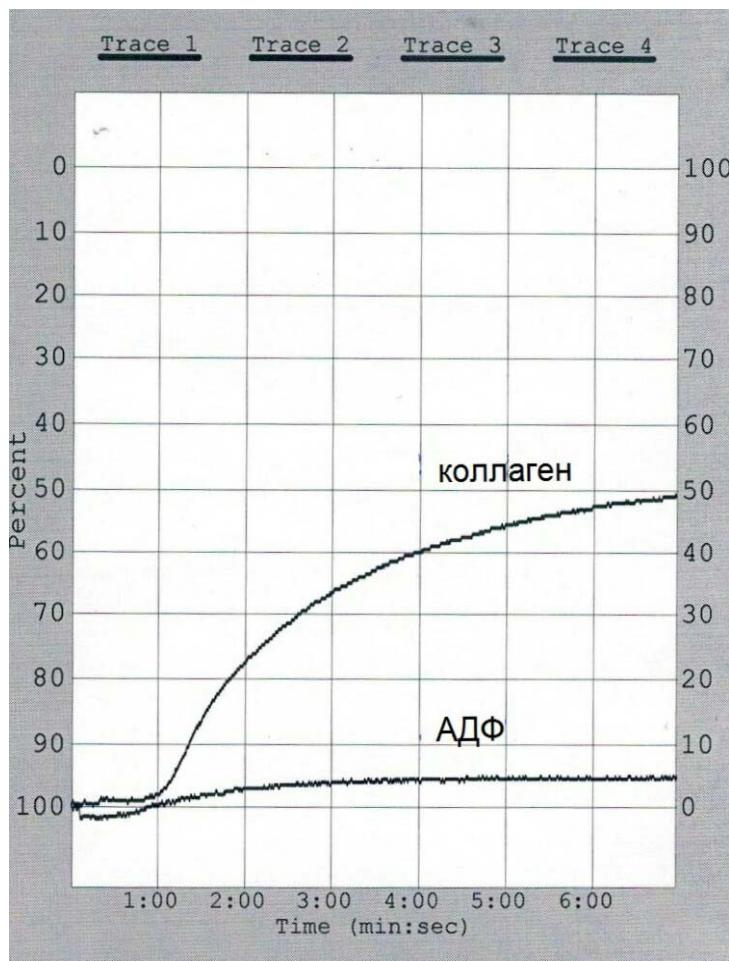


Рисунок 4. – Пример кривых агрегации пациентки Б., находящейся на терапии клопидогрелом

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

- LagTime (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.

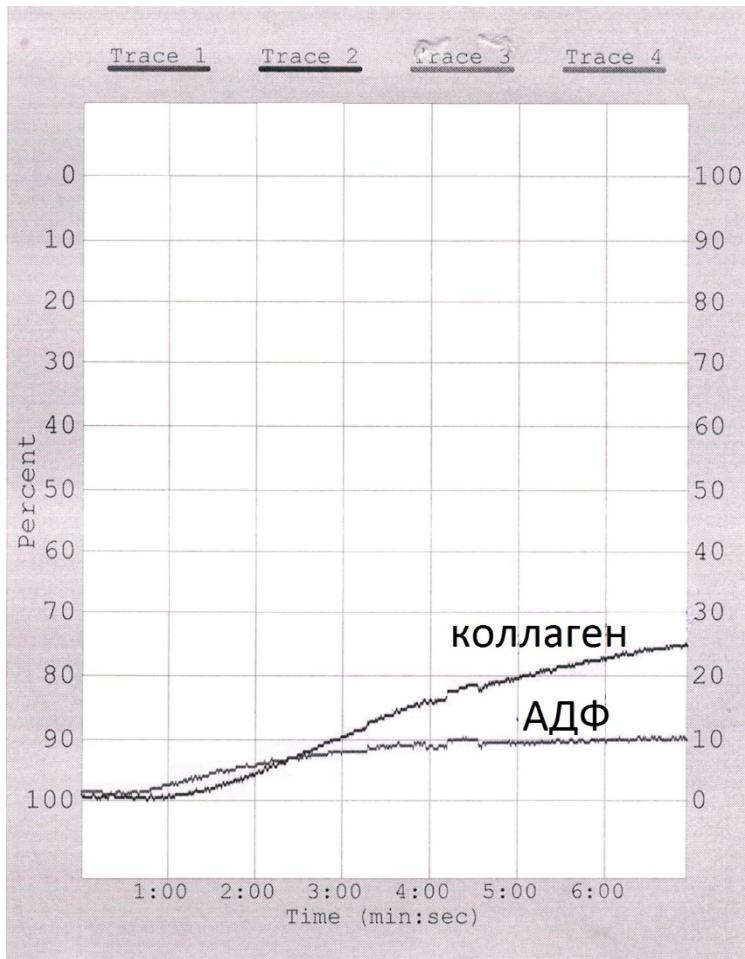


Рисунок 5. – Пример кривых агрегации пациентки М., находящегося на двойной антиагрегантной терапии

С учетом того, что исследуемые группы сопоставимы между собой по полу и возрасту, мы проанализировали отличия показателей импедансной агрегатометрии и между группами пациентов, принимающими различные антиагрегантные препараты. 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) (рис.6). 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 (рис 7).

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 при ДАТ значимо меняется агрегация тромбоцитов при использовании двух индукторов.

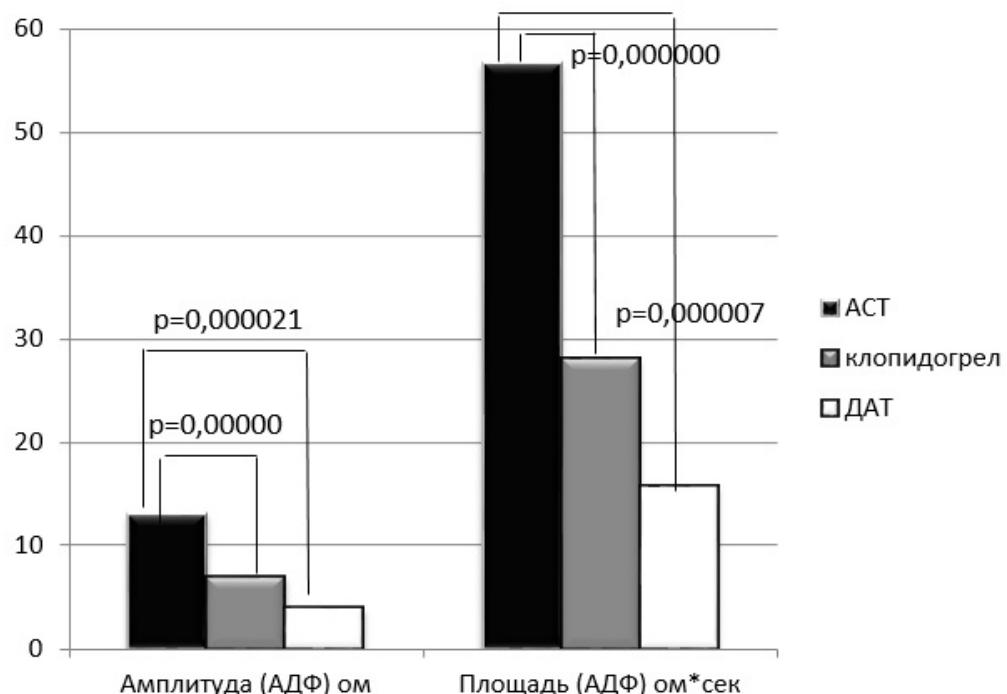


Рисунок 6. – Отличия показателей АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов у пациентов, находящихся на терапии АСК, клопидогрелом и ДАТ

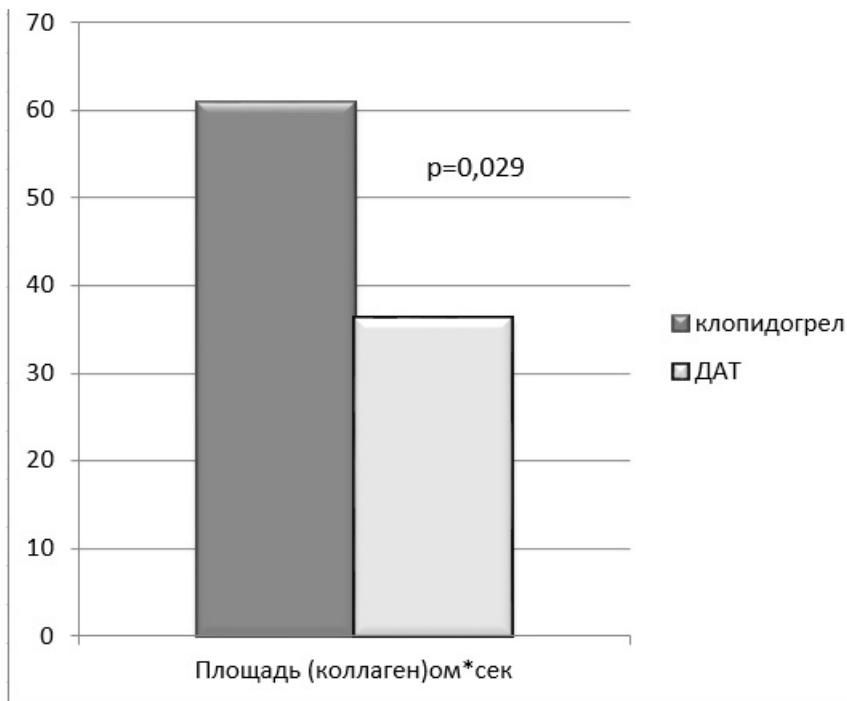


Рисунок 7. – Отличия показателей коллаген-индуцированной агрегации тромбоцитов у пациентов, находящихся на терапии клопидогрелом и ДАТ

Таким образом, проанализировав данные, мы показали, что результаты импедансной агрегатометрии отражают достоверные изменения агрегации тромбоцитов в сторону гипоагрегации на фоне терапии антиагрегантными препаратами, при этом выявленные изменения соответствуют механизму действия каждого препарата.

3.2 Лабораторная резистентность к антиагрегантным препаратам

На основании наших данных мы подтвердили, что при исследовании агрегации тромбоцитов методом импедансной агрегатометрии происходит достоверное изменение определенных показателей агрегограммы на фоне терапии АСК, клопидогрелом или их сочетанием, отражающее влияние этих препаратов на агрегацию тромбоцитов. Однако, в нашем исследовании во всех группах пациентов были те, у которых показатели импедансной агрегатометрии, которые достоверно должны отличаться от группы сравнения, не отличались от таковых, несмотря на прием одного или даже

двух антиагрегантных препаратов. В этом случае можно говорить о наличие у этих пациентов лабораторной резистентности. В данном исследовании лабораторно резистентными пациентами мы считали тех, у кого соответствующие показатели импедансной агрегометрии 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%, это те пациенты, у которых LagTime (АДФ и коллаген) и площадь под кривой агрегации тромбоцитов при коллаген-индуцированной агрегации не отличаются достоверно от показателей группы сравнения. Среди пациентов, получающих клопидогрел, было 4 пациента (4,87%), у которых амплитуда и площадь под кривой агрегации при использовании индуктора АДФ достоверно не отличалась от группы сравнения.

И даже среди пациентов, принимающих одновременно и АСК, и клопидогрел, был 1 пациент (5,88%), у которого показатели импедансной агрегометрии, 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 (Grundmann K., et al., 2003; Feher G., et al., 2010; Hovens M.C., et al., 2007; Kuliczkowski W., et al., 2009; Labuz-Roszak B., et al., 2015), что, на наш взгляд, связано с лучшей комплаентностью пациентов, постоянно наблюдающихся на неврологическом отделении СПБ ГБУЗ «ГКДЦ № 1».

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

Представлялось важным изучить агрегацию тромбоцитов у пациентов с различными патогенетическими подтипами ишемического инсульта в анамнезе на фоне терапии АСК и клопидогрелом.

В группе пациентов, принимающих аспирин, целесообразно было сравнивать результаты импедансной агрегатометрии у пациентов с лакунарным, неуточненным и атеротромботическим подтипами ишемического инсульта. По возрасту выделенные подгруппы однородны (критерий Краскела-Уоллиса $p=0,27$). По полу – неоднородны ($p=0,025$ Хи-квадрат). В подгруппе лакунарного ИИ - 6 (37,50%) мужчин и 10 (62,50%) женщин, в подгруппе неуточненного патогенетического подтипа – почти равное количество мужчин и женщин (47 (50,54%) и 46 (49,46%) соответственно). А в подгруппе атеротромботического ИИ преобладали мужчины – 25 (73,5%) против 9 (26,5%) женщин.

Результаты представлены в таблице 7.

Таблица 7. – Сравнение показателей импедансной агрегатометрии у пациентов, принимающих АСК, в зависимости от патогенетического подтипа ИИ

		Патогенетический подтип ИИ			p
Показатель		Лакунарный (2) $n=16$	Неуточнен- ный (4) $n=93$	Атеротром- ботический (8) $n=34$	
1	2	3	4	5	6
Lag Time (ΔДФ)	Min	4,00	2,00	2,00	$P=0,08$
	Max	52,00	172,00	409,00	
	Q25	6,00	12,00	14,00	

Продолжение таблицы 7.

1	2	3	4	5	6
	медиана	15,00	21,00	29,00	
	Q75	23,00	34,00	46,00	
Lag Time (коллаген)	Min	50,00	42,00	43,00	$P=0,53$
	Max	100,00	170,00	156,00	
	Q25	60,00	61,00	66,00	
	медиана	70,00	68,00	75,00	
	Q75	80,00	84,00	82,00	
Амплитуда (АДФ)*	Min	3,00	1,00	0,00	$P=0,033$
	Max	19,00	20,00	19,00	
	Q25	12,00	11,00	9,00	
	медиана	14,00	13,00	10,50	
	Q75	17,00	15,00	14,00	
Амплитуда (коллаген)*	Min	14,00	3,00	5,00	$P=0,041$
	Max	28,00	27,00	26,00	
	Q25	15,50	14,00	12,00	
	медиана	18,00	17,00	16,00	
	Q75	22,00	19,00	18,00	
Площадь (АДФ)*	Min	10,90	3,20	2,10	$P=0,033$
	Max	78,80	85,50	84,90	
	Q25	51,80	45,50	35,20	
	медиана	61,60	57,40	46,80	
	Q75	71,10	67,10	59,60	

Продолжение таблицы 7.

1	2	3	4	5	6
Площадь (коллаген)*	Min	37,80	6,60	11,90	P=0,013
	Max	95,80	93,50	92,80	P _{2,4} =0,16
	Q25	48,50	41,00	36,70	P _{2,8} =0,012*
	медиана	60,10	53,30	45,30	P _{4,8} =0,22
	Q75	71,85	63,50	55,80	

Примечание: р – достоверность при сравнении параметров для 3-х патогенетических подтипов по критерию Краскела-Уоллиса

Из таблицы 7 видно, что выявлены достоверные различия в показателях импедансной агрегометрии у пациентов с лакунарным и атеротромботическим подтипами ишемического инсульта. Данные различия касались амплитуды агрегации и площади под кривой агрегации при коллаген- и АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов. При этом, у пациентов с атеротромботическим подтиром ишемического инсульта в анамнезе на фоне терапии АСК развивается достоверно более выраженная гипоагрегация, выражаясь в меньшей амплитуде и площади под кривой агрегации. Выявленные нами различия, с учетом изначальной неоднородности групп по полу, могли быть связаны именно с половыми различиями в агрегации, так как в подгруппе лакунарного ИИ преобладали женщины, для которых по нашим данным и данным литературы характерен более высокий уровень агрегации тромбоцитов, в том числе при терапии АСК, а в группе атеротромботического подтипа ИИ – мужчины.

Однако, с учетом важности вопроса различий в эффективности антиагрегантных препаратов у пациентов с различными патогенетическими подтипами ИИ, мы устранили неоднородность подгрупп по полу с помощью

генератора случайных чисел. С его помощью был произведен случайный отбор пропорционального количества мужчин из подгруппы с преобладанием мужчин. В отобранный случайным образом выборке соотношения по полу были следующими: в подгруппе лакунарного ИИ 6 (37,5%) мужчин и 10 (62,5%) женщин, а в подгруппе атеротромботического ИИ - 10 (52,63%) мужчин и 9 (47,37%) женщин. Таким образом полученные группы однородны по полу (точный двухсторонний критерий Фишера $p=0,5$). Также выделенные подгруппы однородны по возрасту - критерий Манна-Уитни, $p=0,93$ (60 (55;66) лет и 59 (55;66) лет в группе лакунарного и атеротромботического ИИ соответственно). Затем мы повторно провели сравнение показателей импедансной агрегатометрии между данными подгруппами пациентов. Результаты представлены в таблице 8.

Таблица 8. – Сравнение показателей импедансной агрегатометрии у пациентов с лакунарным и атеротромботическим подтипа ИИ, принимающих АСК (случайная выборка)

Показатель		Патогенетический подтип ИИ		p
		Лакунарный N=16	Атеротромботи- ческий n=19	
1	2	3	4	5
Lag Time (АДФ)	Min	4,00	2,00	0,16
	Max	52,00	62,00	
	Q25	6,00	5,00	
	медиана	15,00	30,00	
	Q75	23,00	46,00	
Lag Time (коллаген)	Min	50,00	56,00	0,63
	Max	100,00	117,00	
	Q25	60,00	66,00	

Продолжение таблицы 8.

1	2	3	4	5
Амплитуда (АДФ)*	медиана	70,00	72,00	0,04*
	Q75	80,00	78,00	
	Min	3,00	6,00	
	Max	19,00	19,00	
	Q25	12,00	9,00	
	медиана	14,00	10,00	
	Q75	17,00	14,00	
	Min	14,00	6,00	
	Max	28,00	26,00	
	Q25	15,50	12,00	
Площадь (АДФ)*	медиана	18,00	16,00	0,02*
	Q75	22,00	17,00	
	Min	10,90	26,50	
	Max	78,80	81,00	
	Q25	51,80	32,70	
Площадь (коллаген)*	медиана	61,60	43,50	0,03*
	Q75	71,10	59,60	
	Min	37,80	24,30	
	Max	95,80	92,80	
	Q25	48,50	37,20	
Площадь (коллаген)*	медиана	60,10	45,60	0,02*
	Q75	71,85	54,40	

Примечание: *- р – достоверность при сравнении параметров для 2-х патогенетических подтипов по критерию Манна-Уитни

Как видно из таблицы 8, у пациентов с лакунарным и атеротромботическим подтипами ИИ имеет место достоверная разница между выраженностью антиагрегантного действия АСК, отражающаяся в

показателях импедансной агрегометрии (амплитуде и площади под кривой агрегации) при коллаген- и АДФ-индуцированном исследовании (рис 8).

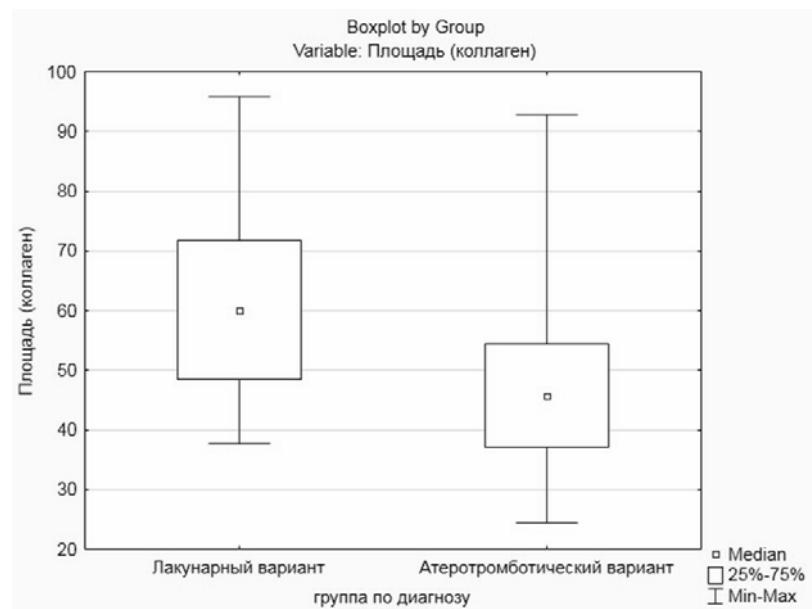


Рисунок 8.– Разница между выраженностью антиагрегантного действия АСК у пациентов с лакунарным и атеротромботическим подтипа ИИ (по площади под кривой агрегации (коллаген) $p=0,02$

Таблица 9. – Сравнение показателей импедансной агрегометрии у пациентов, принимающих клопидогрел, в зависимости от патогенетического подтипа ИИ

		Патогенетический подтип ИИ		
Показатель		Неуточненный n=15	Атеротромботи- ческий n=15	p
1	2	3	4	5
Lag Time (АДФ)*	Min	4,00	6,00	0,015*
	Max	189,00	421,00	
	Q25	6,00	24,00	
	медиана	14,00	43,00	
	Q75	38,00	83,00	

Продолжение таблицы 9.

1	2	3	4	5
Lag Time (коллаген)*	Min	40,00	44,00	0,004*
	Max	80,00	242,00	
	Q25	50,00	62,00	
	медиана	58,00	80,00	
	Q75	70,00	90,00	
Амплитуда (ΔДФ)	Min	1,00	0,00	0,25
	Max	17,00	17,00	
	Q25	4,00	2,00	
	медиана	9,00	4,00	
	Q75	11,00	12,00	
Амплитуда (коллаген)*	Min	16,00	1,00	0,0045*
	Max	24,00	29,00	
	Q25	17,00	7,00	
	медиана	18,00	15,00	
	Q75	20,00	19,00	
Площадь (ΔДФ)	Min	2,10	0,00	0,12
	Max	76,50	73,30	
	Q25	18,40	7,20	
	Медиана	30,60	17,30	
	Q75	56,40	50,40	

Продолжение таблицы 9.

1	2	3	4	5
Площадь (коллаген)*	Min	47,20	1,70	0,015*
	Max	78,10	103,90	
	Q25	61,00	23,80	
	медиана	65,00	44,10	
	Q75	70,00	62,80	

Примечание: * - р – достоверность при сравнении параметров для 2-х патогенетических подтипов по критерию Манна-Уитни

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 анна-Уитни $p=0,32$) и по полу (точный критерий Фишера $p=0,71$).

Из представленных в таблице 9 данных видно, что достоверно различаются показатели времени начала агрегации тромбоцитов (при АДФ- и коллаген-индуцированной агрегации), амплитуда и площадь под кривой агрегации при использовании в качестве индуктора коллагена у пациентов с атеротромботическим и неуточненным подтипами ишемического инсульта. При этом, более выраженная гипоагрегация на фоне терапии клопидогрелом 75 мг/сутки определяется у пациентов с атеротромботическим подтипов ишемического инсульта (рисунок 9).

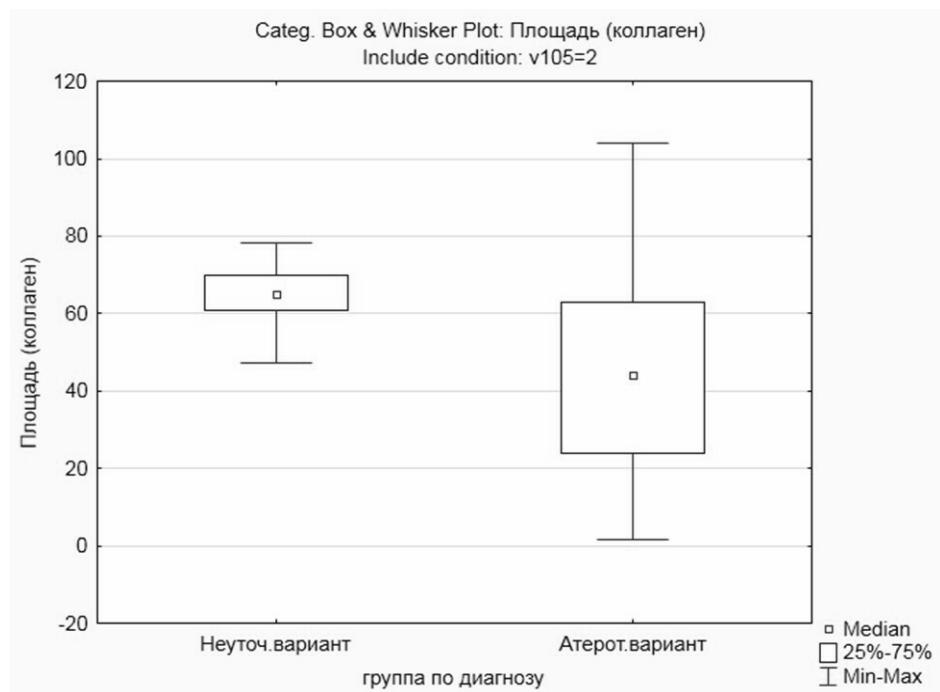


Рисунок 9. – Разница между выраженностью антиагрегантного действия клопидогрела у пациентов с неуточненным и атеротромботическим подтипами ИИ (по площади под кривой агрегации (коллаген) $p=0,015$

Вероятнее всего 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.

3.4 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. В нашем исследовании в первой группе пациентов было 48 (18,32%) пациентов 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 $p=0,94$). Среди пациентов первой группы, без сопутствующего диагноза СД 2 типа, было 59 (27,57%) пациентов с ХНМК, 20 пациентов с ТИА (9,35%) в анамнезе и 135 (63,08%) пациентов с нарушением мозгового кровообращения в анамнезе различных патогенетических подтипов, а среди пациентов с наличием СД 2 типа – 11 (22,92%) пациентов с ХНМК, 1 (2,08%) с ТИА в анамнезе и 36 (75%) пациентов с нарушением мозгового кровообращения в анамнезе. Распределение пациентов по диагнозу во второй группе пациентов представлено в таблице 10.

Таблица 10. – Распределение пациентов, принимающих препараты клопидогрела, по клиническим диагнозам

Подгруппа пациентов	ХНМК	ТИА	ОНМК в анамнезе (различные патогенетические подтипы)
Пациенты без СД 2 типа	4 (9,76%)	3 (7,32%)	34 (82,92%)
Пациенты с сопутствующим СД 2 типа	5 (50%)	0 (0%)	5 (50%)

С учетом достаточной распространенности и важности сахарного диабета у пациентов с нарушением мозгового кровообращения в анамнезе, является целесообразным оценка влияния нарушения обмена глюкозы на выраженность изменений агрегации тромбоцитов на фоне приема антиагрегантных препаратов. Результаты проведенного исследования представлены в таблицах 11,12.

Таблица 11. – Влияние сахарного диабета 2 типа на выраженность антиагрегантного действия АСК

Показатель		Пациенты без СД 2 типа n=214	Пациенты с СД 2 типа n=48	Достоверность различий
1	2	3	4	5
Lag Time (АДФ)	Min	2,00	2,00	p=0,2
	Max	149,00	409,00	
	Q25	10,50	17,00	
	медиана	22,50	24,50	
	Q75	36,00	39,50	
Lag Time (коллаген)	Min	34,00	47,00	p=0,96
	Max	420,00	156,00	
	Q25	62,00	60,00	
	медиана	70,00	72,00	
	Q75	82,00	80,00	

Продолжение таблицы 11.

1	2	3	4	5
Амплитуда (ΔДФ)	Min	1,00	0,00	p=1,00
	Max	23,00	21,00	
	Q25	10,00	10,00	
	медиана	13,00	12,00	
	Q75	15,00	17,00	
Амплитуда (коллаген)	Min	0,00	5,00	p=0,81
	Max	28,00	29,00	
	Q25	14,00	14,00	
	медиана	17,00	16,00	
	Q75	20,00	20,50	
Площадь (ΔДФ)	Min	3,70	2,10	p=0,95
	max	98,00	102,10	
	Q25	45,00	40,25	
	медиана	56,85	54,50	
	Q75	66,70	71,15	
Площадь (коллаген)	Min	0,80	11,90	p=0,90
	max	95,80	102,20	
	Q25	42,60	41,70	
	медиана	53,55	49,45	
	Q75	64,70	67,75	

Примечание: p – достоверность при сравнении параметров по критерию Манна-Уитни

Таблица 12. – Влияние сахарного диабета 2 типа на выраженность антиагрегантного действия клопидогрела

Показатель		Пациенты без СД 2 типа n=41	Пациенты с СД 2 типа n=10	Достоверность различий
1	2	3	4	5
Lag Time (АДФ)	Min	4,00	4,00	p=0,61
	Max	421,00	178,00	
	Q25	14,00	12,00	
	медиана	26,00	38,00	
	Q75	38,00	59,00	
Lag Time (коллаген)	Min	40,00	54,00	p=0,13
	Max	248,00	242,00	
	Q25	58,00	62,00	
	медиана	67,00	74,00	
	Q75	82,00	99,00	
Амплитуда (АДФ)	Min	0,00	1,00	p=0,31
	Max	20,00	18,00	
	Q25	3,00	2,00	
	медиана	8,00	4,00	
	Q75	12,00	9,00	
Амплитуда (коллаген)	Min	2,00	1,00	p=0,61
	Max	58,00	25,00	
	Q25	15,00	10,00	
	медиана	17,00	16,50	
	Q75	19,00	23,00	

Продолжение таблицы 12.

1	2	3	4	5
Площадь (АДФ)	Min	0,00	3,00	p=0,23
	макс	84,50	72,90	
	Q25	11,40	9,10	
	медиана	29,30	19,05	
	Q75	52,30	30,60	
Площадь (коллаген)	Min	2,80	1,70	p=0,50
	макс	103,90	90,20	
	Q25	46,85	29,30	
	медиана	61,10	53,00	
	Q75	67,65	69,70	

Примечание: р – достоверность при сравнении параметров по критерию Манна-Уитни.

Как видно из таблиц 11 и 12, в нашем исследовании не выявлено достоверных различий в показателях импедансной агрегометрии у пациентов с сопутствующим диагнозом сахарного диабета 2 типа и без такового. То есть, выраженность антиагрегантного действия АСК и клопидогрела не зависит от наличия сахарного диабета 2 типа у пациентов с нарушением мозгового кровообращения в анамнезе. В литературе имеются противоречивые данные о влиянии СД 2 типа на агрегацию тромбоцитов. По нашему мнению, целесообразно проводить в будущем большие исследования, направленные прицельно на исследование этого вопроса.

3.5 Взаимосвязь результатов импедансной агрегатометрии с другими лабораторными показателями

При оценке клинической ситуации и отдельно взятого звена гемостаза важно учитывать результаты не только одного исследования (импедансной агрегатометрии), но и состояние других показателей крови, способных так или иначе влиять на агрегацию тромбоцитов. Поэтому нам представлялось важным изучить наличие или отсутствие взаимосвязей между показателями импедансной агрегатометрии и некоторыми лабораторными данными. С этой целью мы провели корреляционный анализ между показателями импедансной агрегатометрии и уровнем фибриногена, показателями липидного спектра крови, СРБ, Д-димером и фактором Виллебранда у пациентов первой, второй и третьей групп.

В группах пациентов, принимающих различные антиагрегантные препараты, методом Спирмена были выявлены некоторые корреляционные связи, представленные в таблице 13.

Таблица 13. – Коэффициент корреляции Спирмена между результатами импедансной агрегатометрии и другими лабораторными показателями

Продолжение таблицы 13.

1	2	3	4	5	6	7	8	9
Площадь (АДФ)	-	-	-	-	-	-	-	0,15
Площадь (коллаген)	0,13	-	0,14	0,15	-	-	-	-
Пациенты, принимающие клопидогрел (группа 2)								
Lag Time (АДФ)	-0,35	-	-0,33	-	-	-	0,42	0,49
Lag Time (коллаген)	-	-	-	-	-	-	-	-
Амплитуда (АДФ)	-	-	-	-	-	-	-	-
Амплитуда (коллаген)	-	-	-	-	-	-	-	-
Площадь (АДФ)	-	-	-	-	-	-	-	-
Площадь (коллаген)	-	-	-	-	-	-	-	-
Пациенты, получающие ДАТ (группа 3)								
Lag Time (АДФ)	-	-	-	-	-	-	-	-
Lag Time (коллаген)	-	-	-	-	-	-	-	-
Амплитуда (АДФ)	-	-	-	-	-	-	-	-
Амплитуда (коллаген)	-	-	-	-	-	-	-	0,74
Площадь (АДФ)	-	-	-	-	-	-	-	-
Площадь (коллаген)	-	-	-	-	-	-	-	0,71

Примечание - цифровым значением в таблице обозначен коэффициент корреляции Спирмена (r_s)

Полученные данные таблицы 13 констатируют, что у пациентов, находящихся на терапии препаратами АСК, имеются значимые, но слабые корреляционные связи, а именно: время начала агрегации при использовании в качестве индуктора коллагена имеет достоверную прямую связь с уровнем триглицеридов ($r_s=0,19$), липопroteинов очень низкой плотности ($r_s=0,17$) и обратную связь с липопротеинами высокой ($r_s=-0,16$) и низкой плотности ($r_s=-0,13$). У данной группы пациентов кроме того, имеет место прямая достоверная, но также слабая связь ($r_s=0,13$) между амплитудой агрегации (АДФ) и липопротеинами высокой плотности, прямая связь между площадью под кривой агрегации (АДФ) и фибриногеном ($r_s=0,15$), между площадью под кривой агрегации (коллаген) и общим холестерином ($r_s=0,13$), липопротеинами высокой ($r_s=0,14$) и низкой плотности ($r_s=0,15$).

У пациентов, находящихся на терапии препаратами клопидогрела, корреляционные связи определяются только с временем начала агрегации при использовании индуктора АДФ. При этом с уровнем общего холестерина и липопротеинов высокой плотности имеется умеренная значимая обратная связь ($r_s=-0,35$ и $r_s=-0,33$ соответственно), а с СРБ и фибриногеном - прямая ($r_s=0,42$ и $r_s=0,49$ соответственно).

В группе пациентов с ДАТ взаимосвязь показателей импедансной агрегатометрии с другими лабораторными показателями была выявлена только при коллаген-индуцированной агрегации и касалась только взаимосвязи с фибриногеном. Амплитуда и площадь под кривой агрегации имели достоверную прямую, выраженную связь с уровнем фибриногена ($r_s=0,74$ и $r_s=0,71$ соответственно).

У пациентов с нарушением мозгового кровообращения в анамнезе, находящихся на терапии препаратами АСК, выявлены только слабые корреляционные связи между данными импедансной агрегатометрии и показателями липидного спектра крови, что может отражать тенденцию участия дислипидемии в функциональной активности тромбоцитов (Vaduganathan M., Alviar C. L., Mehmet E. Arikhan et al., 2008). У пациентов,

получающих регулярно препараты клопидогрела, умеренные достоверные корреляционные связи также касались липидного обмена, но и выявлялась прямая зависимость между временем начала АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов и уровнем СРБ и фибриногена – маркеров воспаления. По данным литературы, наличие хронического воспаления ассоциировано с повышенной функциональной активность тромбоцитов (Тарасова С.Ю. и др, 2014; Larsen Sanne Bøjet, Erik Lerkevæng Grove, Morten Würtz, et al., 2015), но на фоне терапии клопидогрелом мы получили обратную зависимость, что требует дальнейшего изучения. У пациентов с нарушением мозгового кровообращения в анамнезе, находящихся на двойной антиагрегантной терапии сохраняется достоверная выраженная корреляционная связь только с уровнем фибриногена, при этом подтверждаются данные литературы о повышенной функциональной активности тромбоцитов на фоне повышения маркера воспаления (фибриногена).

Таким образом, необходимо дальнейшее проведение исследований по данному вопросу, однако уже сейчас не вызывает сомнения, что при ведении пациентов с нарушением мозгового кровообращения в анамнезе необходимо учитывать наличие дислипидемии и повышения маркеров хронического воспаления, которые могут влиять на эффективность антиагрегантной терапии.

3.6 Изменения показателей импедансной агрегатометрии во времени на фоне приема различных антиагрегантных препаратов

Одной из важных задач нам представлялось исследование изменений показателей импедансной агрегатометрии во времени на фоне приема различных антиагрегантных препаратов у пациентов с нарушением мозгового кровообращения в анамнезе.

Первоначально были исследованы изменения показателей импедансной агрегатометрии во времени у пациентов, входивших в группу сравнения (6 пациентов). Результаты представлены в таблице 14.

Таблица 14. – Изменения показателей импедансной агрегатометрии во времени у пациентов группы сравнения (n=6)

Показатель	Номер исследования	Me(Q25;Q75)	p
Lag Time (АДФ)	1	43,5(27;114)	0,50
	2	52(28;90)	
Lag Time (коллаген)	1	71,5(70,79)	0,06
	2	76(68;90)	
Амплитуда (АДФ)	1	9(2;14)	0,29
	2	13(6;17)	
Амплитуда (коллаген)	1	14,5(14;18)	0,83
	2	17,5(14;19)	
Площадь (АДФ)	1	36,7(5,3;54,7)	0,89
	2	51,9(21,5;62,5)	
Площадь (коллаген)	1	43,55(41,3;62,7)	0,60
	2	52,7(37,8;61,2)	

*-р – значимость изменения показателя во времени по непараметрическому критерию Вилкоксона (достоверно значимые различия при $p<0,05$). Временной отрезок между 1 и 2 исследованием у пациентов группы сравнения составил $5,5\pm1,71$ месяца.

Данные таблицы 14 показывают, что достоверной разницы между показателями импедансной агрегатометрии во времени у пациентов, не принимающих антиагрегантные препараты, нет, что может свидетельствовать о том, что при правильном проведении анализа его результаты воспроизводимы.

Следующим шагом было изучение динамики показателей импедансной агрегатометрии во времени у пациентов, получающих регулярно препараты АСК (41 пациент). Данные представлены в таблице 15.

Таблица 15. – Изменения показателей импедансной агрегатометрии во времени у пациентов, регулярно принимающих препараты АСК (n=41)

Показатель	Номер исследования	Ме(Q25;Q75)	p
Lag Time (АДФ)*	1	20(13;30)	0,000026*
	2	37(26;43)	
Lag Time (коллаген)	1	71(63;82)	0,21
	2	74(64;86)	
Амплитуда (АДФ)	1	14(11;15)	0,20
	2	13(10;15)	
Амплитуда (коллаген)	1	18(14;20)	0,07
	2	15(14;18)	
Площадь (АДФ)	1	57,4(47,2;67,6)	0,13
	2	55,5(40;66,3)	
Площадь (коллаген)*	1	55,9(44;66,2)	0,02*
	2	48,8(40,6;59,7)	

*-р – значимость динамики показателя во времени по непараметрическому критерию Вилкоксона (достоверно значимые различия при $p<0,05$). Временной отрезок между 1 и 2 исследованием у пациентов первой группы составил $10,66\pm0,85$ месяца

На основании полученных данных таблицы 15 можно заключить, что у пациентов, получающих АСК, имеет место достоверная умеренная динамика во времени по показателям LagTime (АДФ) и площади под кривой агрегации (коллаген), причем со временем эти показатели отражают развитие более выраженной гипоагрегации. Этот факт подтверждает литературные данные и

указывает на необходимость контроля агрегации тромбоцитов на фоне терапии АСК с течением времени для наиболее эффективного и безопасного применения данной терапии. В дальнейшем мы проанализировали зависимость динамики показателей импедансной агрегатометрии на фоне терапии препаратами АСК от пола, возраста и клинического диагноза пациента. С этой целью была введена новая переменная - дельта показателя, выраженная в % и равная (значение показателя_1 – значение показателя_2) *100% / значение показателя_1. Мы получили, что динамика значения LagTime(АДФ) и площади под кривой агрегации (коллаген) не зависит от пола (критерий Манна-Уитни, $p=0,73$ и $p=0,57$ соответственно), не выявлено значимых корреляционных связей между динамикой данных показателей импедансной агрегатометрии и возрастом (по непараметрической корреляции Спирмена). В данной группе пациентов у 34 в анамнезе было диагностировано ОНМК/ТИА различных патогенетических подтипов, а 7 пациентов имели ХНМК. Достоверной разницы в изменении значений LagTime(АДФ) и площади под кривой агрегации (коллаген) во времени в зависимости от клинического диагноза пациента выявлено не было (критерий Манна-Уитни $p=0,72$ и $p=0,77$ соответственно).

Также изучена динамика показателей агрегации тромбоцитов, исследованная методом импедансной агрегатометрии, у 11 пациентов, получающих препараты клопидогрела 75 мг/сут. Достоверных различий в показателях импедансной агрегатометрии у данной группы пациентов выявлено не было, что также подтверждается данными литературы (результаты представлены в таблице 16).

Таким образом, у пациентов с нарушением мозгового кровообращения в анамнезе на терапии препаратами АСК и имеющими повышенный риск геморрагических осложнений, необходимо обращать внимание на возможное усиление антиагрегантного действия АСК с увеличением времени приёма препаратов.

Таблица 16. – Изменения показателей импедансной агрегатометрии во времени у пациентов, регулярно принимающих препараты клопидогрела (n=11)

Показатель	Номер исследования	Me(Q25;Q75)	p
Lag Time (АДФ)	1	31(22;45)	0,21
	2	37(32;100)	
Lag Time (коллаген)	1	67(52;96)	0,38
	2	64(48;78)	
Амплитуда (АДФ)	1	8(2;16)	0,96
	2	11(2;14)	
Амплитуда (коллаген)	1	15(11;23)	0,18
	2	20(14;23)	
Площадь (АДФ)	1	32,5(8,8;67,3)	0,79
	2	19,5(7,3;59)	
Площадь (коллаген)	1	51(33,4;78,1)	0,13
	2	63,2(46,2;84)	

*-p – значимость динамики показателя во времени по непараметрическому критерию Вилкоксона (достоверно значимые различия при p<0,05). Временной отрезок между 1 и 2 исследованием у пациентов второй группы составил 9,27±1,46 месяца

3.7 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 исследования 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 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(3,95%) пациентов были на ДАТ и 11 (4,82%) входили в группу сравнения. 8(3,5%) пациентов получали в качестве профилактического лечения курантил.

В группе сравнения было зафиксировано 1 (9,09%) повторное сердечно-сосудистое событие (ишемический инсульт). У пациентов первой группы, которые получали терапию препаратами АСК, у 12 (7,19%) пациентов за истекший период случилось сердечно-сосудистое событие (ИИ), во второй группе у 12,12% пациентов случилось повторное событие с 2013-2014 гг. по 2017 г (у четырех пациентов развился ИИ). В группе пациентов, принимающих двойную антиагрегантную терапию, за исследуемый промежуток времени повторных сердечно-сосудистых событий зафиксирована 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.

Следующим шагом в исследовании было установить, имеются ли какие-то значимые различия в агрегации тромбоцитов, отражающиеся в показателях импедансной агрегатометрии, между пациентами, у которых не было повторных событий за исследуемый период, и теми, у которых были зафиксированы повторные ССО. 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 на 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.

С результатами можно ознакомиться в таблице 17.

Таблица 17. – Сравнение показателей импедансной агрегатометрии у пациентов с повторными сердечно-сосудистыми осложнениями и без таковых

Показатели импедансной агрегатометрии	Пациенты без повторных ССО n=210 Me(Q25;Q75)	Пациенты с повторными ССО n=18 Me(Q25;Q75)	p
Lag Time (АДФ)	26(14;38)	22(16;37)	0,91
Lag Time (коллаген)*	72(61;82)	60(52;76)	0,04*
Амплитуда (АДФ)	12(9;15)	13(12;16)	0,23
Амплитуда (коллаген)	17(13;20)	18(14;20)	0,45
Площадь (АДФ)	51,9(33,65;64,6)	57,9(49,8;67,3)	0,26
Площадь (коллаген)	52,75(39,15;67)	61(45,4;70,5)	0,17

*-р-значимость различий по непараметрическому критерию Манна-Уитни (достоверные различия при $p<0,05$)

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 были зафиксированы такие события, мы получили, что у последних имело место достоверно ($p=0,04$) более раннее начала агрегации тромбоцитов при использовании в качестве индуктора коллагена. По другим показателям зависимости выявлено не было. Полученные нами данные указывают на то, что лабораторные методы исследования могут быть использованы в комплексном подходе к пациенту с целью повышения эффективности антиагрегантной терапии и необходимо продолжать исследования в данном направлении.

В ходе телефонного интервью была получена также информацию по регулярности приема антиагрегантных препаратов, течению гипертонической болезни, наличию осложнений со стороны ЖКТ (диспепсические явления, обострения хронических заболеваний ЖКТ) и геморрагических осложнений. Описание данных параметров представлено в таблицах 18,19,20,21 с учетом распределения пациентов по группам по принимаемым антиагрегантным препаратам. Вопросы комплаентности, течения ГБ и осложнений терапии были заданы 167 пациентам во время телефонного интервью.

Таблица 18. – Характеристика групп пациентов по регулярности приема антиагрегантных препаратов

	Пациенты, соблюдающие режим приема препаратов	Пациенты, нарушающие режим приема препаратов	Всего пациентов:
группа 1 (ACK)	113	17	130
	86,92%	13,08%	
группа 2 (клопидогрел)	25	4	29
	86,21%	13,79%	
группа 3 (ДАТ)	8	0	8
	100,00%	0,00%	
Итого:	146 (87,43%)	21(12,57%)	167

Таблица 19. – Характеристика групп пациентов по течению гипертонической болезни

	Компенсированное течение ГБ	Декомпенсированное течение ГБ (повышение АД >140/90 мм рт ст)	Всего пациентов:
группа 1 (ACK)	69	61	130
	53,08%	46,92%	
группа 2 (клопидогрел)	17	12	29
	58,62%	41,38%	
группа 3 (ДАТ)	5	3	8
	62,50%	37,50%	
Всего:	91 (54,49%)	76 (45,51%)	167

Таблица 20. – Характеристика групп пациентов по диспептическим осложнениям со стороны ЖКТ

	Осложнений со стороны ЖКТ нет	Есть осложнения со стороны ЖКТ	Всего пациентов :
группа 1 (ACK)	99	31	130
	76,15%	23,85%	
группа 2 (клопидогрел)	23	6	29
	79,31%	20,69%	
группа 3 (ДАТ)	7	1	8
	87,50%	12,50%	
Всего:	129 (77,25%)	38 (22,75%)	167

Таблица 21. – Характеристика групп пациентов по геморрагическим осложнениям

	Геморрагических осложнений нет	Геморрагические осложнения есть	Всего пациентов:
группа 1 (ACK)	118	12	130
	90,77%	9,23%	
группа 2 (клопидогрел)	24	5	29
	82,76%	17,24%	
группа 3 (ДАТ)	8	0	8
	100,00%	0,00%	
Всего:	150 (89,82%)	17 (10,18%)	167

Из таблицы 18 видно, что около 13% пациентов в нашем исследовании не соблюдали режим приема препаратов, исключая группу пациентов, находящихся на двойной антиагрегантной терапии, где была 100% комплаентность. Данному вопросу следует уделять повышенное внимание, так как большинство авторов сходятся в том, что фактор комплаентности может быть решающим в развитии неэффективности антиагрегантных препаратов. И в то же время, это тот фактор, на который врач, пациент и его родственники могут непосредственно влиять, повышая эффективность терапии.

Около 45% пациентов оценили течение гипертонической болезни у себя как неудовлетворительное, что заключалось в нецелевых цифрах артериального давления. Данный факт также нуждается в тщательном рассмотрении, так как профилактика сердечно-сосудистых событий — это комплексное мероприятие, которое включает в себя, в том числе, тщательный контроль и коррекцию артериального давления. Конечная цель, а именно — сокращение количества сердечно-сосудистых событий, сможет быть достигнута не только путем дальнейшего совершенствования в назначении антиагрегантных препаратов, но и путем компенсации других факторов риска, ведущим из которых является гипертоническая болезнь.

Диспептические явления (дискомфорт, боли в эпигастральной области, изжога, отрыжка) были выявлены примерно у 20% пациентов, входящих в наше исследование, но выраженность их была незначительной, что в итоге не привело к смене препаратов.

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 незначительных геморрагических осложнений (мелкие подкожные гематомы, кровоточивость дёсен). Больших кровотечений экстраваскулярной или интракраниальной локализации выявлено не было.

В дальнейшем была проанализирована взаимосвязь между состоянием агрегации тромбоцитов и регулярность приема антиагрегантных препаратов, течением ГБ и осложнениями терапии. По количеству пациентов целесообразно сравнивать эти показатели у пациентов первой и второй групп.

Таблица 22. – Зависимость состояния агрегации тромбоцитов от комплаентности в группе пациентов, принимающих АСК (первая группа)

Показатель	Пациенты, соблюдающие режим приема препаратов Me(Q25;Q75)	Пациенты, нарушающие режим приема препаратов Me(Q25;Q75)	p
Lag Time (АДФ)	24(14;34)	30(20;40)	0,14
Lag Time (коллаген)	71,5(60,5;82,5)	72(62;79)	0,71
Амплитуда (АДФ)	14(11;17)	12(11;15)	0,56
Амплитуда (коллаген)	17(14;20)	18(14;20)	0,74
Площадь (АДФ)	57,5(45,5;69,5)	51,5(45,9;69,8)	0,78
Площадь (коллаген)	52,5(40;66,2)	49,4(43,7;69)	0,56

*-р- значимость различий по непараметрическому критерию Манна-Уитни (достоверные различия при $p < 0,05$)

Таким образом, по данным, представленным в таблицах 22 и 23, можно сделать вывод, что в нашем исследовании не получилось достоверной зависимости между показателями агрегации тромбоцитов и регулярностью приема препаратов, что вероятно связано с малым количеством пациентов, необходимо продолжать исследование в данном направлении с учетом важности этого фактора в лечении пациентов.

Таблица 23. – Зависимость состояния агрегации тромбоцитов от комплаентности в группе пациентов, принимающих клопидогрел (вторая группа)

Показатель	Пациенты, соблюдающие режим приема препаратов Me(Q25;Q75)	Пациенты, нарушающие режим приема препаратов Me(Q25;Q75)	p
Lag Time (АДФ)	26 (14;50)	28,5(14,5;41)	0,98
Lag Time (коллаген)	74(62;83)	53(47,5;77,5)	0,14
Амплитуда (АДФ)	5(3;11)	10,5(8,5;12)	0,25
Амплитуда (коллаген)	16(14;19)	17,5(13,5;18,5)	0,88
Площадь (АДФ)	21,8(11,4;50,4)	46,9(37,05;53,1)	0,20
Площадь (коллаген)	52,1(41,7;66,9)	65,9(45,3;70,55)	0,23

*-p- значимость различий по непараметрическому критерию Манна-Уитни (достоверные различия при p<0,05)

В таблице 24 и 25 представлены данные, по зависимости показателей импедансной агрегатометрии от течения гипертонической болезни. Достоверных различий в агрегации тромбоцитов у пациентов с разными типами течения ГБ выявлено не было.

Таблица 24. – Зависимость состояния агрегации тромбоцитов от течения гипертонической болезни в группе пациентов, принимающих АСК (первая группа)

Показатель	Компенсированное течение ГБ Me(Q25;Q75)	Декомпенсированное течение ГБ Me(Q25;Q75)	p
1	2	3	4
Lag Time (АДФ)	23,5(14;36)	26(14;36)	0,65

Продолжение таблицы 24.

1	2	3	4
Lag Time (коллаген)	70(60;78)	75(62,5;86,5)	0,06
Амплитуда (АДФ)	14(11;16)	13(11;17)	0,94
Амплитуда (коллаген)	17(14;20)	17(13;20)	0,92
Площадь (АДФ)	58(47,2;68,8)	55(42,2;73,6)	0,74
Площадь (коллаген)	52,4(42,8;69)	51,9(37,3;62,4)	0,41

*-р- значимость различий по непараметрическому критерию Манна-Уитни (достоверные различия при $p<0,05$)

Таблица 25. – Зависимость состояния агрегации тромбоцитов от течения гипертонической болезни в группе пациентов, принимающих клопидогрел (вторая группа)

Показатель	Компенсированное течение ГБ Ме(Q25;Q75)	Декомпенсированное течение ГБ Ме(Q25;Q75)	P
Lag Time (АДФ)	29(15;52)	23(11,5;36)	0,39
Lag Time (коллаген)	74(62;82)	67,5(54,5;83)	0,74
Амплитуда (АДФ)	4(2;11)	9,5(5,5;11,5)	0,21
Амплитуда (коллаген)	17(15;19)	16,5(10,5;18,5)	0,74
Площадь (АДФ)	20,8(9,6;43,4)	41,6(25,95;54,35)	0,07
Площадь (коллаген)	52,2(41,8;66,9)	54,85(31,35;68,8)	0,95

*-р- значимость различий по непараметрическому критерию Манна-Уитни (достоверные различия при $p<0,05$)

Также целью исследования было выявление различий между состоянием агрегации тромбоцитов, отражающимся в показателях импедансной агрегатометрии, в зависимости от наличия или отсутствия наиболее частых осложнений терапии антиагрегантными препаратами

(диспепсических и геморрагических). Результаты статистической обработки данных представлены в таблицах 26,27,28,29.

Таблица 26. – Взаимосвязь между показателями импедансной агрегатометрии и возникновением диспепсических осложнений (первая группа пациентов)

Показатель	Осложнений со стороны ЖКТ нет Ме(Q25;Q75)	Есть осложнения со стороны ЖКТ Ме(Q25;Q75)	p
Lag Time (АДФ)	27(16;37)	18(10;34)	0,05
Lag Time (коллаген)	72(61;82)	68(60;83)	0,59
Амплитуда (АДФ)	13(10;16)	14(12;17)	0,30
Амплитуда (коллаген)	16(13;20)	18(15;22)	0,07
Площадь (АДФ)	57,4(41,6;51,5)	57,4(49,3;71,7)	0,43
Площадь (коллаген)	49,4(40;65)	56,1(44,2;70)	0,11

*-р- значимость различий по непараметрическому критерию Манна-Уитни (достоверные различия при $p<0,05$)

Из таблиц 26 видно, что у пациентов, получающих терапию препаратами АСК и имеющих диспепсические осложнения, имеется тенденция ($p=0,05$) к более раннему началу агрегации тромбоцитов при использовании в качестве индуктора АДФ по сравнению с пациентами без данных осложнений. Других достоверных различий в показателях импедансной агрегатометрии у пациентов без диспепсических явлений и с таковыми ни в группе, принимающей АСК, ни в группе пациентов, получающих клопидогрел (таблица 27), выявлено не было.

Таблица 27. – Взаимосвязь между показателями импедансной агрегатометрии и возникновением диспепсических осложнений (вторая группа пациентов)

Показатель	Осложнений со стороны ЖКТ нет Me(Q25;Q75)	Есть осложнения со стороны ЖКТ Me(Q25;Q75)	p
Lag Time (АДФ)	26(14;52)	22(9;45)	0,55
Lag Time (коллаген)	76(62;83)	54,5(52;67)	0,09
Амплитуда (АДФ)	8(3;12)	6(3;10)	0,90
Амплитуда (коллаген)	17(11;20)	16,5(15;18)	0,69
Площадь (АДФ)	30,6(11,4;51,5)	25,6(12,1;44)	0,98
Площадь (коллаген)	52,1(33,4;69,7)	59,85(51;61,1)	0,98

*-р- значимость различий по непараметрическому критерию Манна-Уитни (достоверные различия при $p<0,05$)

Что же касается геморрагических осложнений, то в первой группе пациентов, получающих препараты АСК в дозе 75-100 мг/сутки, также есть тенденция к достоверному различию ($p=0,05$) по амплитуде (АДФ) между пациентами с и без таковых осложнений. Результаты представлены в таблице 28.

Таблица 28. – Различия между показателями импедансной агрегатометрии у пациентов в зависимости от наличия или отсутствия геморрагических осложнений (первая группа пациентов)

Показатель	Геморрагических осложнений нет Me(Q25;Q75)	Геморрагические осложнения есть Me(Q25;Q75)	p
1	2	3	4
Lag Time (АДФ)	26(15;36)	16(9;31)	0,16

Продолжение таблицы 28

1	2	3	4
Lag Time (коллаген)	71(61;82)	73(61;82,5)	0,98
Амплитуда (АДФ)	13(11;16)	17(12,5;19,5)	0,05
Амплитуда (коллаген)	17(14;20)	14(5;23)	0,15
Площадь (АДФ)	57,35(45,3;68,8)	73,05(50,05;80,35)	0,09
Площадь (коллаген)	51,9(41,1;65)	62,25(40,7;76,15)	0,23

*-р- значимость различий по непараметрическому критерию Манна-Уитни (достоверные различия при $p<0,05$).

По полученным данным, большая амплитуда агрегации характерна для пациентов, с геморрагическими осложнениями терапии антиагрегантными препаратами. В настоящий момент интерпретировать полученные данные не представляется возможным, можно предполагать некоторое повышение функциональной активность тромбоцитов на фоне геморрагического синдрома, но наличие факта достоверных различий между показателем импедансной агрегатометрии у пациентов с геморрагическими осложнениями и без них делает высоко целесообразным продолжать дальнейшие исследования в этом направлении.

Во второй группе пациентов, получающих клопидогрел 75 мг в сутки, достоверных различий в показателях импедансной агрегатометрии, а, следовательно, и в активности самой агрегации тромбоцитов, между пациентами с геморрагическими осложнениями и без них, выявлено не было. Результаты представлены в таблице 29.

Таблица 29. – Различия между показателями импедансной агрегатометрии у пациентов в зависимости от наличия или отсутствия геморрагических осложнений (вторая группа пациентов)

Показатель	Геморрагических осложнений нет Me(Q25;Q75)	Геморрагические осложнения есть Me(Q25;Q75)	p
Lag Time (АДФ)	23(13;43,5)	38(26;45)	0,48
Lag Time (коллаген)	72(55,5;81)	83(62;99)	0,30
Амплитуда (АДФ)	8(3;11,5)	7(4;10)	0,89
Амплитуда (коллаген)	17,5(15;19)	10(9;17)	0,20
Площадь (АДФ)	29,95(10,85;50,95)	30,1(17,3;44)	0,98
Площадь (коллаген)	55,45(44,15;68,7)	29,3(26,8;61,3)	0,25

*-р- значимость различий по непараметрическому критерию Манна-Уитни (достоверные различия при $p < 0,05$)

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время инсульт остается одной из ведущих причин смертности и инвалидизации во всём мире, несмотря на большие достижения в установлении причин развития и методах лечения инсульта в острой фазе. Сохраняется актуальной проблема повторных ИИ, возникающих на фоне проводимой вторичной профилактики (Гусев Е.И. и др., 2007, Стаковская Л.В. и др., 2014).

Нами проведено исследование, целью которого было улучшить контроль, оценку эффективности и безопасности антитромбоцитарной терапии у пациентов с нарушением мозгового кровообращения в анамнезе. В исследование включали пациентов с давностью ОНМК не менее 6 месяцев, что позволило исключить влияние острого процесса на агрегацию тромбоцитов (Голдобин В.В., 2012).

В настоящий момент, обсуждается возможность коррекции дозы и режима приема препаратов ацетилсалicyловый кислоты и клопидогрела в зависимости от возраста, индекса массы тела, сопутствующих заболеваний, длительности приёма препаратов, однако пока эти данные не внесены в российские и международные рекомендации и требуется дальнейшее изучение вопроса индивидуализации антиагрегантной терапии (Kuliczkowski W., et al., 2009), в том числе с использованием методов лабораторного контроля антиагрегантного эффекта препаратов АСК и клопидогрела.

В последнее время всё активнее развиваются методы лабораторной оценки антиагрегантного действия АСК и клопидогрела (Сироткина О.В. и др., 2013; Shinichiro U., Takeuchi M., Osawa M., et al., 1983; Sambu N., Curzen N., 2011; Kovacs E. G., et al., 2014; Pettersen A.A., et al., 2015; Soon T. L., et al., 2015). С этой целью проводят исследование агрегации тромбоцитов с помощью различных индукторов. Наиболее часто используемыми индукторами являются коллаген, арахидоновая кислота, адреналин, АДФ и тромбин. В нашем исследовании в качестве индуктора использовались АДФ

и коллаген. Метод исследования также может быть различным. Оптическая агрегатометрия по Борну остается «золотым стандартом» исследования функциональной активности тромбоцитов, хотя является технически сложным методом, требующим много времени, в связи с чем ограничено широкое распространение этого метода в клинической практике (Born G.V., 1962). В нашем исследовании был использован метод импедансной агрегатометрии, суть которого заключается в регистрации изменений сопротивления электрода, помещенного в цельную кровь при налипании на нее тромбоцитов или их агрегатов (Грицан Г.В. и др., 2013; Mackie I.J., Jones R., Machin S.J., 1984; Hankey G.J., Eikelboom J.W., 2006; Ivandic B. T., et al., 2007; Caroline S., et al., 2012; Paniccia R., Priora R., et al., 2015).

Существуют и другие методы, используемые для исследования агрегации тромбоцитов (проточная цитометрия, методы point-of-care), однако в настоящий момент нет единого стандартизованного метода, по которому можно было бы однозначно судить о выраженности антиагрегантного эффекта АСК и клопидогрела (Sambu N., et al., 2011; Bagoly Z., Sarkady F., Magyar T., et al. 2013; Femia E.A., Scavone M., Lecchi A., et al., 2013; Tsuyoshi U., Baba Y., Kohara S., et al., 2015).

Появляется всё больше данных о факторах, способных влиять на выраженность антиагрегантного эффекта АСК и клопидогрела (Dretzke J., Riley R. D, Lordkipanidzé M., et al., 2015). Гендерные различия в агрегации в целом и в ответе на антиагрегантные препараты находят своё подтверждение в данных литературы (Haque S. F., et al., 2000; Bobbert P., Stellbaum C., Steffens D., et al., 2012) и в нашем исследовании, которое показало, что у женщин развивается достоверно ($p<0,05$) менее выраженная гипоагрегация на фоне приема АСК и клопидогрела, чем у мужчин. Фактор возраста тоже может влиять на эффективность действия антиагрегантных препаратов (Gasparyan A.Y., et al., 2006). Проанализировав наши данные, мы получили,

что имеет место тенденция повышения эффективности АСК с увеличением возраста пациентов.

Антитромбоцитарная терапия – это длительная, зачастую пожизненная терапия, в связи с чем вопрос изменения ответа тромбоцитов на данную группу препаратов в динамике очень важен. В нашем исследовании было выявлено, что у пациентов, получающих АСК, имеет место достоверная умеренная динамика во времени по показателям LagTime (АДФ) и площади под кривой агрегации (коллаген), причем со временем эти показатели отражают развитие более выраженной гипоагрегации. Этот факт подтверждает литературные данные и указывает на необходимость контроля агрегации тромбоцитов на фоне терапии АСК с течением времени для наиболее эффективного и безопасного применения данной терапии.

Согласно патогенетической классификации TOAST выделяют пять подтипов ишемического инсульта (ИИ) (Harold P.A. et al., 1993): атеротромботический, кардиоэмболический, лакунарный, инсульт другой установленной и неустановленной этиологии. Антитромбоцитарные препараты показаны при атеротромботическом, лакунарном, неуточненном подтипе и некоторых редких вариантах другой установленной этиологии. При этом атеротромботический подтип ИИ наблюдается чаще всего (до 50% случаев) и в 2/3 случаев - это атеротромбоз прецеребральных и интракраниальных артерий, в 1/3 случаев – артерио-артериальная эмболия (Стаховская Л.В. и др., 2014). Лакунарный инсульт (более 20% от общего числа ИИ) возникает при стенозе и тромбозе мелких внутримозговых артерий вследствие артериальной гипертензии, сахарного диабета. Подтип «инсульт другой неустановленной этиологии» включает случаи, когда окончательно установить причину ИИ не представляется возможным. С учетом разных патогенетических основ развития ИИ важно знать о выраженности действия АСК и клопидогrella в зависимости от подтипа ИИ.

В нашем исследовании мы выявили достоверную зависимость выраженности антиагрегантного действия указанных препаратов от

патогенетического подтипа ИИ. Так у пациентов с атеротромботическим подтипом ИИ в анамнезе развивается достоверно более выраженная гипоагрегация тромбоцитов по сравнению с пациентами с лакунарным и неуточненным подтипами ИИ. Дислипидемия и повышение маркеров хронического воспаления по данным литературы (Тарасова С.Ю. и др, 2014; Vaduganathan M., C. L. Alviar, M. E. Arikhan et al., 2008; Larsen Sanne Bøjet, Erik Lerkevæng Grove, Morten Würtz et al., 2015;) и нашего исследования могут оказывать влияние на выраженность антиагрегантного действия АСК и клопидогрела. Несмотря на то, что этот вопрос нуждается в дальнейшем изучении, уже сейчас не вызывает сомнения, что при ведении пациентов с нарушением мозгового кровообращения в анамнезе необходимо учитывать наличие дислипидемии и повышения маркеров хронического воспаления, которые могут влиять на эффективность антиагрегантной терапии.

Наличие сахарного диабета ассоциировано с развитием у пациентов патологии гемостаза. Происходит повышение реактивности тромбоцитов, развивается эндотелиальная дисфункция и гиперкоагуляция, а также нарушаются процессы фибринолиза. Нерешенным остается вопрос влияния СД 2 типа на выраженность антиагрегантного действия АСК и клопидогрела. В литературе имеются противоречивые данные (Е.В. Горячева и др, 2009; Агаркова С.А. и др., 2014; Cetin M., Emrullah K., Z. G. Cetin et al. 2014; Labuz-Roszak B., Pierzchala K., Tygrlien K., 2014; Schuette C., Steffens D., Witkowska M., et al., 2015). Изучив агрегацию включенных в наше исследование пациентов, мы не выявили значимого влияния сахарного диабета 2 типа на ответ тромбоцитов на препараты АСК и клопидогрела. Данный вопрос требует дальнейшего изучения с учетом важности СД 2 типа как сопутствующего диагноза у пациентов с нарушением мозгового кровообращения в анамнезе.

Отсутствие приверженности к терапии – это один из ведущих факторов возникновения резистентности к антиагрегантным препаратам (О.В. Василевская и др, 2012; Cotter G., Shemesh E., Zehavi M., et al. 2004; Kasotakis

G., et al., 2005; Shantsila E., Lip G.Y., 2008; Dalen J.E., 2008). По нашим данным не получено достоверной разницы в агрегации тромбоцитов между пациентами, которые нарушали режим приема препарата, и теми, кто соблюдал его, что может быть связано с малым количеством пациентов с повторными ИИ.

Кроме вышеуказанных, существует еще ряд факторов (курение, приверженность к терапии, сопутствующие заболевания и препараты, генетические факторы и т.д.), способных повлиять на выраженность действия антитромбоцитарных препаратов. В связи с этим, остро стоит вопрос максимальной индивидуализации антитромбоцитарной терапии, как важной составляющей первичной и вторичной профилактики ИИ.

Проанализировав собственные данные, мы получили, что метод импедансной агрегатометрии позволяет выявить достоверные, закономерные изменения агрегации тромбоцитов у пациентов с нарушением мозгового кровообращения в анамнезе на фоне терапии различными антиагрегантными препаратами. У пациентов, находящихся на терапии АСК, достоверные изменения в сторону гипоагрегации касаются коллаген-индуцированной агрегации тромбоцитов, что соответствует механизму действия АСК, а именно блокированию циклооксигеназного пути активации тромбоцитов. Обнаруженный нами факт достоверного укорочения времени начала агрегации тромбоцитов при использовании в качестве индуктора АДФ на фоне терапии АСК остается неясным и требует дальнейшего изучения. На фоне терапии клопидогрелом достоверные изменения выявлены только в отношении АДФ-индуцированной агрегации, что также соотносится с механизмом действия препарата (блокированием рецептором АДФ на мембране тромбоцитов). На фоне двойной антиагрегантной терапии закономерно достоверная гипоагрегация касается как коллаген-, так и АДФ-индуцированной агрегации. На основании этих данных можно полагать о целесообразности и достаточности использования при монотерапии одного индуктора, соответствующего механизму действия препарата. При ДАТ

использование обоих индукторов целесообразно и может быть полезным в подтверждении выраженности действия каждого отдельного препарата.

Однако в нашем исследовании были пациенты, у которых показатели импедансной агрегометрии не менялись, не смотря на прием АСК, клопидогрела или их сочетания. В таком случае можно говорить о наличии у этих пациентов лабораторной резистентности к антиагрегантным препаратам. Среди пациентов, получающих препараты АСК, таких было выявлено 6,87%, получающих клопидогрел - 4,87%. И даже среди пациентов, находящихся на двойной антиагрегантной терапии (АСК + клопидогрел) был 1 пациент (5,88%), показатели агрегации тромбоцитов которого не менялись, не смотря на прием двух антиагрегантных препаратов. В целом невысокий процент лабораторной резистентности, выявленный в нашем исследовании, мы связываем с особенностью популяции пациентов, включенных в исследование, а именно тщательное, постоянное взаимодействие врача с пациентом, что приводит к повышению комплаентности и, как следствие, к уменьшению лабораторной резистентности.

Большинство авторов также признают факт наличия лабораторной резистентности к антитромбоцитарным препаратам. Разнятся только проценты данного феномена в популяции пациентов: для АСК – это от 5% до 65% пациентов, в среднем - 27% (Hovens M.C., et al., 2007; Feher G., et al. 2010; Labuz-Roszak B., Pierzchała K., Niewiadomska E., et al., 2015); для клопидогрела – от 5% до 44%, в среднем – 21% (Snoep J.D., Hovens M.M., Eikenboom J.C., et al., 2007; Shuvanan R., 2014).

По данным литературы, до 6% пациентов могут не иметь ответа на двойную антиагрегантную терапию (Itsik Ben-Dor, Kleiman N. S., Lev E., 2009). Достаточно большой разброс по частоте встречаемости резистентности к антиагрегантным препаратам вероятно связан с различием методов, которыми определяется лабораторная резистентность.

О клинической резистентности можно говорить в том случае, когда у пациента на фоне приема антиагрегантных препаратов случается повторное

ишемическое сердечно-сосудистое событие. Сочетание лабораторной и клинической резистентности по данным литературы встречается у 0,2% - 14,5% пациентов. В нашем исследовании не зафиксировано сочетание лабораторной и клинической резистентности, вероятнее всего, ввиду малого числа повторных ишемических инсультов.

Большинство авторов сходятся во мнении, что лабораторная резистентность (или высокая остаточная реактивность тромбоцитов на фоне антиагрегантной терапии) ассоциированы с худшим клиническим прогнозом, увеличением частоты повторных ССО (инсультов, инфарктов), а чрезмерно низкая остаточная реактивность тромбоцитов – с повышением риска геморрагических осложнений (Пучиньян Н.Ф. и др, 2007, 2009; Grottemeyer K.H. et al., 1993; Gum P.A., Kottke-Marchant K., Welsh P.A., et al., 2003; Stone G.W., Witzenbichler B., Weisz G., et al., 2013).

С целью выявления повторных ССО ишемического характера и осложнений терапии антиагрегантными препаратами у пациентов, включенных в исследование, мы провели телефонное интервью 228 пациентов. Так было выявлено 18 пациентов, у которых за период с 2013-2014 г по 2017 гг. произошли повторные ИИ. Проанализировав показатели агрегации тромбоцитов, у пациентов без повторных ССО и с таковыми, мы выявили достоверное различие во времени начала агрегации при использовании в качестве индуктора коллагена. У пациентов с повторными ССО коллаген-индукционная агрегация тромбоцитов начинается достоверно раньше, чем у пациентов без повторных ССО. Выявленные нами достоверные различия подтверждают тот факт, что лабораторный контроль эффективности антиагрегантных препаратов может быть полезен для предотвращения повторных ССО. Однако необходимы дальнейшие длительные, многоцентровые, проспективные исследования для формирования четких алгоритмов использования лабораторных методов в клинической практике.

Также в нашем исследовании мы показали наличие тенденции к достоверной разнице ($p=0,05$) между показателями импедансной агрегатометрии у пациентов с диспепсическими и геморрагическими осложнениями на фоне терапии АСК и без таковых. Так, у пациентов с диспепсическими явлениями на фоне терапии АСК, выявлено раннее начало агрегации тромбоцитов при использовании в качестве индуктора АДФ по сравнению с пациентами без данных осложнений ($p=0,05$). С другой стороны, у пациентов, получающих препараты АСК и имеющих незначительные геморрагические осложнения (подкожные гематомы, кровоточивость дёсен), выше амплитуда агрегации при АДФ-индуцированной агрегации, чем у пациентов без геморрагических осложнений ($p=0,05$). Таким образом показано, что метод импедансной агрегатометрии позволяет выявить различия в агрегации тромбоцитов на фоне терапии антиагрегантными препаратами у пациентов с осложнениями данной терапии.

Проведенное нами исследование подтвердило, что лабораторные методы, и в частности импедансная агрегатометрия, способны отражать достоверные, закономерные изменения агрегации тромбоцитов на фоне приема того или иного антиагрегантного препарата, выявлять пациентов с лабораторной резистентностью с целью выделения их в группу особого контроля для тщательного наблюдения, а также способны быть дополнительным, объективным маркером контроля антиагрегантной терапии с целью повышения её эффективности и безопасности. Особенно актуальным этот вопрос становится в связи с увеличением показаний и объемом оперативного лечения/профилактики ОНМК, что приводит к расширению области применения двойной антиагрегантной терапии.

Для формирования клинических рекомендаций по рутинному внедрению лабораторных методов оценки агрегации тромбоцитов на фоне антиагрегантных препаратов у пациентов неврологического профиля в амбулаторном звене, необходимо проведение дальнейших, многоцентровых, проспективных исследований. Но, основываясь на собственных данных и

данных литературы, не вызывает сомнения, что объективный, лабораторный контроль антиагрегантной терапии – это один из путей повышения её эффективности и безопасности у пациентов с нарушением мозгового кровообращения в анамнезе, а как следствие и уменьшение числа повторных ССО.

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 LagTime АДФ до 23,50 (12;37) сек ($p<0,001$), удлиняется LagTime 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 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 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 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.

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 ЛИТЕРАТУРЫ

1. Агаркова, С.А. Агрегационная активность тромбоцитов у женщин с сахарным диабетом второго типа при приеме ацетилсалициловой кислоты / С.А. Агаркова, О.В. Филатова, Г.И. Костюченко // Известия Алтайского государственного университета. – 2014. – №3–2. – С.15–19.
2. Алекян, Б.Г. Заключение междисциплинарного Совета Экспертов Российского общества ангиологов и сосудистых хирургов, Российского научного общества специалистов по рентгенэндоваскулярной диагностике и лечению, Национальной ассоциации по борьбе с инсультами, Национального научного общества воспаления. Роль тестирования функциональной активности тромбоцитов в профилактике сердечно–сосудистых осложнений у больных, получающих антитромбоцитарную терапию / Б.Г. Алекян, С.А. Абугов, Д.А. Андреев и соавт. // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2014. – № 10 (6). – С. 679–687.
3. Белолипецкий, Н.А. Дезагрегантная эффективность и переносимость оригинального препарата «аспирин–кардио» и его дженерика «ацекардола» у больных артериальной гипертензией 1–2–ой степени / Н.А. Белолипецкий, С.Н. Толпыгина, О.А. Литинская и соавт. // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2008. – №1. – С.19–24.
4. Бокарев, И.Н. К 125–летию ацетилсалициловой кислоты / И.Н. Бокарев, Л.В. Попова // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2011. – № 7(4). – С. 492–500.
5. Василевская, О.В. Причины неэффективности вторичной профилактики ишемического инсульта / О.В. Василевская, Д.Д. Сафина, И.В. Силантьева // Казанск. мед. журн. – 2012. – Т. 93, № 5. – С. 744–748.
6. Говорин, А.В. Ацетилсалициловая кислота в профилактике атеротромбоза / А.В. Говорин, А.П. Филёв // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2012. – № 8 (2). – С. 237–241.

7. Голдобин, В.В. Атеротромботический инсульт: клинические показатели и параметры тромбоцитарного гемостаза у пациентов в остром периоде / В.В. Голдобин, Е.Г Ключева, П.М. Асадуллаева и соавт. // Саратовский научно-медицинский журнал. - 2012. - № 4. - С.954–957.
8. Горячева, Е.В. Резистентность к антитромбоцитарным препаратам у больных ишемической болезнью сердца и облитерирующими атеросклерозом артерий нижних конечностей в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа / Е.В. Горячева, А.Е. Удовиченко, В.А Сулимов и соавт. // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2009. – № 3. – С. 51–54.
9. Грицан, Г.В. Резистентность к аспирину у больных с острым нарушением мозгового кровообращения по ишемическому типу / Г.В. Грицан, И.А. Ольховский, М.А. Столляр и соавт. // Сибирское медицинское обозрение. – 2013. – № 4. – С. 19–23.
10. Гусев, Е.И. Проблема инсульта в Российской Федерации: время активных совместных действий / Е.И. Гусев, В.И. Скворцова, Л.В. Стаковская // Журн. неврол. и психиатр. им. С.С. Корсакова. – 2007. – № 8. – С. 4–10.
11. Данковцева, Е.Н. Современные аспекты применения клопидогрела / Е.Н. Данковцева, Д.А. Затейщиков // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2010. – № 6 (2). – С. 185–191.
12. Добровольский, А.В. Клопидогрел в лечении заболеваний сердечно–сосудистой системы / А.В. Добровольский // Рус. мед. журн. – 2009. – Т. 17, № 8. – С. 558–569.
13. Довгалевский, П.Я. Клиническая значимость резистентности к аспирину у пациентов с сердечно–сосудистыми заболеваниями / П.Я. Довгалевский, Н.В. Фурман, Н.Ф. Пучиньян // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2006. – № 3. – С. 46–50.
14. Домашенко, М.А. Ацетилсалициловая кислота в лечении и профилактике цереброваскулярных заболеваний / М.А. Домашенко, М.Ю. Максимова, М.М. Танашиян // РМЖ. – 2011. – № 30. – С. 1930.

15. Дроздов, В.Н. Эффективность и безопасность применения ацетилсалициловой кислоты / В.Н. Дроздов, В.А. Ким // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2010. – № 6 (2). – С. 212–215.
16. Кнауэр, Н.Ю. Молекулярно–генетические подходы к оптимизации современной антиагрегантной терапии / Н.Ю. Кнауэр, Г.И. Лифшиц // Бюл. ВСНЦ со РАМН. – 2012. – № 2 (84). – С. 143–152.
17. Козловский, В.И. Методы исследования и клиническое значение агрегации тромбоцитов. Фокус на спонтанную агрегацию / В.И. Козловский, О.М. Ковтун, О.П. Сероухова и соавт. // Вестн. ВГМУ. – 2014. – Т. 12, № 4. – С. 79–91.
18. Ломоносова, А.А. Остаточная реактивность тромбоцитов на терапии ингибиторами циклооксигеназы и рецепторов аденоzinинфосфата / А.А. Ломоносова, Н.А. Мазур, Е.А. Золозов и соавт. // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2012. – № 8 (2). – С.168–172.
19. Маев, И.В. Лекарственное взаимодействие ингибиторов протонной помпы и клопидогrela при их совместном приеме / И.В. Маев, А.А. Самсонов, В.А. Годило–Годлевский и соавт. // Клин. мед. – 2013. – № 5. – С. 15–21.
20. Марцевич, С.Ю. Антиагрегантная терапия у больных с высоким риском развития тромботических осложнений: проблема эффективности, безопасности и приверженности / С.Ю. Марцевич, Н.П. Кутишенко, М.Л. Гинзбург и соавт. // Клиницист. – 2011. – № 2. – С. 72–79.
21. Марцевич, С.Ю. Сравнительное изучение дезагрегантной эффективности оригинального и воспроизведенного препарата ацетилсалициловой кислоты в кишечнорастворимой форме у пациентов высокого риска сердечно–сосудистых осложнений. Простое слепое перекрестное рандомизированное контролируемое исследование (Икар) / С.Ю. Марцевич, С.Н. Толпигина и соавт. // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2010. – № 6 (6). – С. 796–802.

22. Мирзаев, К.Б. Оценка агрегации тромбоцитов в клинической практике / К.Б. Мирзаев, Д.А. Андреев, Д.А. Сычев // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2015. – № 11 (1). – С. 85–91.

23. Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при внутримозговом кровоизлиянии (консервативное лечение): Электронный ресурс: приказ Министерства здравоохранения РФ №1692н от 29.12.2012 г. – Режим доступа: Система Гарант <https://www.rosminzdrav.ru/documents/8969-prikaz-ministerstva-zdravoohraneniya-rossiyskoy-federatsii-ot-29-dekabrya-2012-g-1692n-ob-utverzhdenii-standarta-spetsializirovannoy-meditsinskoy-pomoschi-pri-vnutrimozgovom-krovoizliyanii-konservativnoe-lechenie>

24. Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при инфаркте мозга: Электронный ресурс: приказ Министерства здравоохранения РФ №1740н от 29.12.2012 г.- Режим доступа: Система Гарант <https://www.rosminzdrav.ru/documents/8970-prikaz-ministerstva-zdravoohraneniya-rossiyskoy-federatsii-ot-29-dekabrya-2012-g-1740n-ob-utverzhdenii-standarta-spetsializirovannoy-meditsinskoy-pomoschi-pri-infarkte-mozga>

25. Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при субарахноидальном кровоизлиянии (консервативное лечение): Электронный ресурс: приказ Министерства Здравоохранения РФ №1749н от 29.12.2012 г. - Режим доступа: Система Гарант <http://base.consultant.ru/cons/cgi/online.cgi?req=doc&base=LAW&n=145061&fld=134&dst=1000000001,0&rnd=0.02678298372872079>

26. Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при транзиторной ишемической атаке: Электронный ресурс: приказ Министерства Здравоохранения РФ №1693н от 29.12.2012 г.- Режим доступа: Система Гарант <https://www.rosminzdrav.ru/documents/8945-prikaz-ministerstva-zdravoohraneniya-rossiyskoy-federatsii-ot-29-dekabrya-2012-g-1693n-ob-utverzhdenii-standarta-spetsializirovannoy-meditsinskoy-pomoschi-pri-tranzitornoy-ishemicheskoy-atake>

27. Павлова, Т.В. Антиагрегантная терапия в реальной клинической практике / Т.В. Павлова, Д.В. Дупляков, Т.Н. Кузина и соавт. // Новости кардиологии. – 2013. – № 2. – С. 19–22.
28. Поветкина, В.Н. Методические указания для студентов по проведению практических занятий дисциплины «Патофизиология, патофизиология головы и шеи» / В.Н. Поветкина // Причины и механизмы развития тромбозов и эмболий. – Волгоград, 2012. – С. 4–5.
29. Помников, В.Г. Актуальные вопросы лечения и профилактики инсульта / В.Г. Помников, В.А. Сорокоумов // Медицинский совет. – 2010. – № 3–4. – С. 45–50.
30. Пучиньян, Н.Ф. Резистентность к ацетилсалициловой кислоте и частота развития тромботических событий у больных стабильной стенокардией / Н.Ф. Пучиньян, Н.В. Фурман, П.Я. Довгалевский // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2007. – № 4. – С. 11–14.
31. Пучиньян, Н.Ф. Риск повторных тромботических событий у пациентов с лабораторно определяемой резистентностью к ацетилсалициловой кислоте, перенесших острый коронарный синдром / Н.Ф. Пучиньян, Н.В. Фурман, А.Р. Киселев и соавт. // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2009. – № 6. – С. 41–46.
32. Сироткина, О.В. Возможности клинико–лабораторной оценки эффективности антиагрегантной терапии у больных ишемической болезнью сердца / О.В. Сироткина, А.Б. Ласковец, А.С. Липунова и соавт. // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2013. – № 9 (1). – С. 31–34.
33. Смертина, Е.Г. Состояние функции эндотелия и агрегационная активность тромбоцитов в остром и раннем восстановительном периодах ишемического / Е.Г. Смертина, М.М. Петрова, В.Г. Ионова и соавт. // Сибирск. мед. обозр. – 2008. – № 4 (52). – С. 56–59
34. Стаховская, Л.В. Инсульт: руководство для врачей / Л.В. Стаховская, С.В. Котова. – М.: МИА, 2014. – 400 с.

35. Стаховская, Л.В. Эпидемиология инсульта в России по результатам территориально– популяционного регистра (2009—2010) / Л.В. Стаковская, О.А. Ключикова, М.Д. Богатырева и соавт. // Журн. неврол. и психиатр. им. С.С. Корсакова. – 2013. – № 5. – С. 4–10.
36. Столляр, М.А. Определение аспиринорезистентности тромбоцитов *in vitro* по данным оптического и импедансометрического методов / М.А. Столляр, И.А. Ольховский // Вестн. НГУ. – 2012. – Т. 10. – С. 36–42.
37. Суслина, З.А. Ишемический инсульт: кровь, сосудистая стенка, антитромботическая терапия / З.А. Суслина. – М., 2005. – 248 с.
38. Тарасова, С.Ю. Диагностическое значение маркеров воспаления, ангиогенеза и функциональные свойства тромбоцитов у больных хронической ишемией головного мозга атеросклеротического генеза / С.Ю. Тарасова, О.Н. Воскресенская, Н.Б. Захарова // Бюллетень медицинских интернет-конференций. – 2014. – Т. 4. – С. 163–164.
39. Филиппова, О.И. Методы исследования функциональной активности тромбоцитов (обзор литературы): Электронный ресурс / О.И. Филиппова, А.В. Колосков, А.А. Столица // Биомедицинский журнал Medline.ru. – 2012. – Т. 13. – С. 493–514. – Режим доступа: <http://www.medline.ru/public/art/tom13/art40.html>. – Загл. с экрана.
40. Фонякин, А.В. Антитромбоцитарная терапия во вторичной профилактике ишемического инсульта / А.В. Фонякин, Л.А. Гераскина // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2009. – № 3–4. – С. 58–63.
41. Хайдуков, С.В. Проточная цитометрия как современный метод анализа в биологии и медицине / С.В. Хайдуков, А.В. Зуровка // Медицинская иммунология. – 2007. – Т. 9, № 4–5. – С. 373–378.

42. Шиффман, Ф.Дж. Патофизиология крови: пер. с англ. / Дж.Ф. Шиффман. – М.: Бином, 2015. – 149 с.
43. Якусевич, В.В. Терапевтическая эквивалентность оригинального клопидогрела (Плавикс) и его дженерической копии (Эгитромб). Результаты сравнительного рандомизированного перекрестного слепого исследования / В.В. Якусевич, А.С. Петроценко, В.А. Симонов и соавт. // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2011. – № 7 (1). – С. 19–25.
44. Ahmad, T. The pharmacogenetics of antiplatelet agents: towards personalized therapy? / T. Ahmad, D. Voora, R.C. Becker // Nat rev cardiol. – 2011. – Vol. 8, № 10. – P. 560–571.
45. Akay, O.M. Aspirin–resistance frequency: a prospective study in 280 healthy Turkish volunteers / O.M. Akay, Z. Canturk, E. Akin et al. // Clin appl thromb haemost. – 2009. – Vol. 15(1). – P. 98–102.
46. Aleil, B. Flow cytometric analysis of intraplatelet VASP phosphorylation for the detection of clopidogrel resistance in patients with ischemic cardiovascular diseases / B. Aleil, C. Ravanat, J. Cazenave et al. // J thromb haemost. – 2005. – Vol. 3. – P. 85 – 92.
47. Anderson, K. Aspirin non–responsiveness as measured by PFA–100 in patients with coronary artery disease / K. Anderson, M. Hurlen, H. Arnesen et al. // Thromb res. – 2003. – Vol. 108 – P. 37–42.
48. Angiolillo, D.J. Antiplatelet therapy in type 2 diabetes mellitus / D.J. Angiolillo // Curr opin endocrinol diabetes obes. – 2007. – Vol. 14. – P. 124–131.
49. Angiolillo, D.J. Basic Principles of Platelet Biology and Clinical Implications / D.J. Angiolillo, M. Ueno, S. Goto // Circ j. – 2010. – Vol. 74. – P. 597– 607.
50. Angiolillo, D.J. Variability in Individual Responsiveness to Clopidogrel Clinical Implications, Management, and Future Perspectives / D.J. Angiolillo, A. Fernandez–Ortiz, E.Bernardo et al. // J Am coll cardiol. – 2007. – Vol. 49. – P. 1505–1516.

51. Aruna, D. Pharmacodynamic interaction studies of Ginkgo biloba with cilostazol and clopidogrel in healthy human subjects / D. Aruna, M.U. Naidu // Brit j clin pharmacol. – 2007. – Vol. 63 (3). – P. 333–338.
52. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients / Antithrombotic Trialists' Collaboration // BMJ. – 2002. – Vol. 324. – P. 71–86.
53. Awtry, E.H. Aspirin / E.H. Awtry, J. Loscalzo // Circulation. – 2000. – Vol.101. – P.1206–1218.
54. Babarro, E.G. Cardioembolic stroke: call for a multidisciplinary approach / E.G. Babarro, A.R. Rego, J.R. González-Juanatey // Cerebrovasc dis. – 2009. – Vol. 27. – P. 82–87.
55. Bach, J. The impact of intravenous aspirin administration on platelet aspirin resistance after on-pump coronary artery bypass surgery / J. Bach, I. Kammerer, F. Isgro et al. // Platelets. – 2009. – Vol. 20 (3). – P. 150–157.
56. Bagoly, Z. Comparison of a New P2Y12 Receptor Specific Platelet Aggregation Test with Other Laboratory Methods in Stroke Patients on Clopidogrel Monotherapy: Электронный ресурс / Z. Bagoly, F. Sarkady, T. Magyar et al. // PLOS ONE. – 2013. – Vol. 8. – P. 1–11. – Режим доступа: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0069417>. – Загл. с экрана.
57. Ben-Dor, Itsik Assessment, Mechanisms, and Clinical Implication of Variability in Platelet Response to Aspirin and Clopidogrel Therapy / Itsik Ben-Dor, N.S. Kleiman, E.Lev. инициалы // Am cardiol. – 2009. – Vol.104. – P. 227–233.
58. Bhatt, D.L. Reduction in the need for hospitalization for recurrent ischemic events and bleeding with clopidogrel instead of aspirin. CAPRIE investigators. / D.L. Bhatt, A.T. Hirsch, P.A. Ringleb et al. // Am heart j. – 2000. – Vol.140. – P.67–73.
59. Bhatt, D.L. Scientific and therapeutic advances in antiplatelet therapy / D.L. Bhatt, E.J. Topol // Nature rev. – 2003. – Vol. 2. – P. 15–28.

60. Bobbert, P. Postmenopausal women have an increased maximal platelet reactivity compared to men despite dual antiplatelet therapy / P. Bobbert, C. Stellbaum, D. Steffens et al. // Blood coagul aibrinol. – 2012. – Vol. 23. – P. 723–728.
61. Born, G.V. Aggregation of blood platelets by adenosine diphosphate and its reversal / G.V. Born // Nature. – 1962. – Vol. 194. – P. 927–929.
62. Bouman, H.J. Which platelet function test is suitable to monitor clopidogrel responsiveness? A pharmacokinetic analysis on the active metabolite of clopidogrel / H.J. Bouman, E. Parlak, J.W. Van Werkum et al. // J thromb haemost. – 2010. – Vol. 8. – P. 482–488.
63. Bouziana, S.D. Clinical relevance of clopidogrel–proton pump inhibitors interaction / S.D. Bouziana, K. Tziomalos // World j gastrointest pharmacol ther. – 2015. – Vol. 6. – P. 17–21.
64. Caplain, H. Clopidogrel does not affect the pharmacokinetics of theophylline / H. Caplain, J.J. Thebault, J. Necciari // Semin thromb hemost. – 1999. – Vol.2. – P.65–68
65. Caroline, S. Doubling the clopidogrel dose in patients with reduced responsiveness to the standard dose is associated with a limited effectiveness as evaluated by impedance aggregometry / S. Caroline, Y. Ayral, A. Morguet et al. // Cardiovascular revascularizat med. – 2012. – Vol.13. – P.159–166.
66. Cetin, M. Acetylsalicylic acid resistance in patients with Type 2 diabetes mellitus, prediabetes & non-diabetic coronary artery disease / M. Cetin, K. Emrullah, Z. G. Cetin et al. // Pak j med sci. – 2014. – Vol. 30. – P. 539–544.
67. Chen, Shuying. Efficacy and Safety of Adding Clopidogrel to Aspirin on Stroke Prevention among High Vascular Risk Patients: A Meta–Analysis of Randomized Controlled Trials: Электронный ресурс / Chen Shuying, Qingyu Shen, Yamei Tang et al. // PLOS ONE. – 2014. – Vol. 9. – P. 1–10. – Режим доступа: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0104402>. – Загл. с экрана.

68. Choi, Yoon Jin Pantoprazole Does Not Reduce the Antiplatelet Effect of Clopidogrel: A Randomized Controlled Trial in Korea / Choi Yoon Jin, Nayoung Kim, In-Jin Jang et al. // Gut liver. – 2017. – Vol.11. – P. 504–511.
69. Christiansen, C. B. Comparison of antiplatelet regimens in secondary stroke prevention: a nationwide cohort study / C. B. Christiansen, J. Pallisgaard, T.A. Gerdts et al. // BMC Neurology. – 2015. – Vol.15. – P. 1–8.
70. Cipollone, F. Cyclooxygenase-2 expression and inhibition in atherothrombosis / F. Cipollone, B. Rocca, C. Patrono // Arterioscler thromb vasc biol. – 2004. – Vol. 24. – P. 246–255.
71. Collet, J.-P. Bedside Monitoring to Adjust Antiplatelet Therapy for Coronary Stenting / J.-P. Collet, T.Cuisset, G. Range et al. // New Engl j med. – 2012. – Vol. 367. – P. 2100–2109.
72. Cotter, G. Lack of aspirin effect: aspirin resistance or resistance to taking aspirin? / G. Cotter, E. Shemesh, M. Zehavi et al. // Am heart j. – 2004. – Vol. 147. – P. 293–300.
73. Creager, M.A. Results of the CAPRIE trial: efficacy and safety of Clopidogrel / M.A. Creager // Vascular med. – 1998. – Vol. 3. – P. 257–260.
74. Dalen, J.E. Is Aspirin Resistance Due to Noncompliance? / J.E. Dalen // Arch intern med. – 2008. – Vol. 168 (5). – P. 550.
75. DiChiara, J. The Effect of Aspirin Dosing on Platelet Function in Diabetic and Nondiabetic Patients An Analysis From the Aspirin-Induced Platelet Effect (ASPECT) Study / J. DiChiara, K.P. Bliden, U.S. Tantry et al. // Diabetes. – 2007. – Vol. 56. – P. 3014–3019.
76. Dillinger, J.G. Twice daily aspirin to improve biological aspirin efficacy in patients with essential thrombocythemia / J.G. Dillinger, G. Sideris, P. Henry et al. // Thromb res. – 2012. – Vol. 129. – P. 91–94.
77. Dretzke, J. The prognostic utility of tests of platelet function for the detection of ‘aspirin resistance’ in patients with established cardiovascular or cerebrovascular disease: a systematic review and economic evaluation / J. Dretzke,

R.D. Riley, M. Lordkipanidzé et al. // Health technol assessment. – 2015. – Vol.19. – P.1-361.

78. Farid, N.A. Cytochrome P450 3A inhibition by ketoconazole affects prasugrel and clopidogrel pharmacokinetics and pharmacodynamics differently / N.A. Farid, C.D. Payne, D.S. Small et al. // Clin pharmacol ther. – 2007. – Vol. 81 (5). – P. 735–741.

79. Farid, N.A. Effect of atorvastatin on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of prasugrel and clopidogrel in healthy subjects / N.A. Farid, D.S. Small, C.D. Payne et al. // Pharmacotherapy. – 2008. – Vol. 28 (12). – P.1483–1494.

80. Feher, G. Clinical importance of aspirin and clopidogrel resistance / G. Feher, A. Feher, G. Pusch et al. // World j cardiol. – 2010. – Vol. 2 (7). – P. 171–186.

81. Femia, E.A. Effect of platelet count on platelet aggregation measured with impedance aggregometry (MultiplateTM analyzer) and with light transmission aggregometry / E.A. Femia, M. Scavone, A. Lecchi et al. // J thromb haemost. – 2013. – Vol.11. – P. 2193–2196.

82. Ferguson, A.D. Aspirin and Clopidogrel Response Variability Review of the Published Literature / A.D. Ferguson, H. Dokainish, N. Lakkis // Tex heart inst j. – 2008. – Vol. 35. –P. 313–320.

83. Forbes, C.D. Clopidogrel compatibility with concomitant cardiac co-medications: a study of its interactions with a beta-blocker and a calcium uptake antagonist / C.D. Forbes, G.D. Lowe, M. MacLaren et al. // Semin thromb hemost. – 1999. – Vol. 2. – P. 55–60.

84. Fox, S.C. Quantitation of platelet aggregation and microaggregate formation in whole blood by flow cytometry / S.C. Fox, R. Sasae, S. Janson et al. // Platelets. – 2004. – Vol. 15. – P. 85 – 93.

85. Frelinger, A.L. Clopidogrel Pharmacokinetics and Pharmacodynamics Vary Widely Despite Exclusion or Control of Polymorphisms (CYP2C19, ABCB1, PON1), Noncompliance, Diet, Smoking, Co-Medications (Including Proton Pump

Inhibitors), and Pre–Existent Variability in Platelet Function / A.L. Frelinger, D.L. Bhatt, R.D. Lee et al. // J Am coll cardiol. – 2013. – Vol. 61. – P. 872–879.

86. Gasparyan, A.Y. The Role of Aspirin in Cardiovascular Prevention Implications of Aspirin Resistance / A.Y. Gasparyan, T. Watson, G.Y. H. Lip. // J Am coll cardiol. – 2008. – Vol. 51. – P.1829–1843.

87. Gijn, Jan van. A comparison of two doses of aspirin (30 mg vs. 283 mg a day) in patients after a transient ischemic attack or minor ischemic stroke / Jan van Gijn // New Engl j med. – 1991. – Vol.325. – P.1261–1266.

88. Giosia, P.Di Gender differences in cardiovascular prophylaxis: Focus on antiplatelet treatment / P.Di Giosia, G. Passacquale, M. Petrarca et al. // Pharmacological res. – 2007. – Vol.119. – P. 36–47.

89. Gorelick, P.B. Advances in Our Understanding of «Resistance» to Antiplatelet Agents for Prevention of Ischemic Stroke: Электронный ресурс / Gorelick P.B., M.U. Farooq // Stroke res treatment. – 2013. – Vol. – P.1-7. Режим доступа: <http://dx.doi.org/10.1155/2013/727842>. – Загл. с экрана.

90. Graeme, J H. Aspirin resistance / J H. Graeme, J.W Eikelboom // Lancet. – 2006. – Vol. 367. – P. 606–617.

91. Grotemeyer, K.H. Two–year follow–up of aspirin responder and aspirin non responder. A pilot–study including 180 post–stroke patients / K.H. Grotemeyer, H.W. Scharafinski, I.W. Husstedt // Thromb res. – 1993. – Vol. 71. – P. 397–403.

92. Grundmann, K. Aspirin non–responder status in patients with recurrent cerebral ischemic attacks / K. Grundmann, K. Jaschonek, B. Kleine. // J neurol. – 2003. –Vol. 250. – P. 63–66.

93. Gum, P.A. A prospective, blinded determination of the natural history of aspirin resistance among stable patients with cardiovascular disease / P.A. Gum, K. Kottke–Marchant, P.A. Welsh et al. // J am coll cardiol. – 2003. – Vol. 41. – P. 961–965.

94. Gurbel, P.A. Evaluation of Dose–Related Effects of Aspirin on Platelet Function Results From the Aspirin–Induced Platelet Effect (ASPECT) Study / P.A.

Gurbel, K.P. Bliden, J. DiChiara et al. // Circulation. – 2007. – Vol.115. – P.3156–3164.

95. Hankey, G.J. Aspirin resistance / G.J. Hankey, J.W. Eikelboom // Lancet. – 2006. – Vol. 367. – P. 606–617.

96. Haque, S.F. Sex Difference in Platelet Aggregation Detected by new aggregometry Using Light Scattering / S.F. Haque, M. Hidehiko, I. Shun-Ichiro et al. // Endocrine j. – 2000. – Vol. 48. – P. 33–41.

97. Harold, P. A. Jr. Classification of Subtype of Acute Ischemic Stroke / P.A. Jr. Harold, H.B. Birgitte, L.J. Kappelle et al. // Stroke. – 1993. – Vol. 24. – P. 35–41.

98. Helgason, C.M. Platelet aggregation and recruitment with aspirin–clopidogrel therapy / C.M. Helgason, E. Grossi, D. Pandey et al. // Cerebrovasc dis. – 2008. – Vol. 25 (5). – P. 392–400.

99. Helton, T.J. Incremental effect of clopidogrel on important outcomes in patients with cardiovascular disease: a meta-analysis of randomized trials / T.J. Helton, A.A. Bavry, D.J. Kumbhani et al. // Am j cardiovasc drugs. – 2007. – Vol. 7 (4). – P.289–97.

100. Holmes, D.R. ACCF/AHA Clopidogrel Clinical Alert: Approaches to the Clinical Alert FDA “Boxed Warning” A Report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents and the American Heart Association / D.R. Holmes, G.J. Dehmer, S. Kaul et al. // Circulation. – 2010. – Vol.122. – P.537–557.

101. Hovens, M.C. Prevalence of persistent platelet reactivity despite use of aspirin: A systematic review / M.C. Hovens, J.D. Snoep, C.J. Eikenboom et al. // Am heart j. – 2007. – Vol.153. – P.175–181.

102. Hsu, P.I. Epidemiology of Upper Gastrointestinal Damage Associated with Low-Dose Aspirin / P.I. Hsu, T.J. Tsai // Curr pharm des. – 2015. – Vol. 21 (35). – P. 5049–5055.

103. Hung, J. Cigarette smoking acutely increases platelet thrombus formation in patients with coronary artery disease taking aspirin / J. Hung, J.Y. Lam, L. Lacoste et al. // Circulation. – 1995. – Vol. 92. – P. 2432–2436.
104. Ivandic, B.T. Determination of Aspirin Responsiveness by Use of Whole Blood Platelet Aggregometry / B.T. Ivandic, E. Giannitsis, P. Schlick et al. // Clin chemist. – 2007. – Vol. 53. – P. 614–619.
105. Jakubowsky, J.A. The use of the VerifyNow P2Y12 pointof-care device to monitor platelet function across a range of P2Y12 inhibition levels following prasugrel and clopidogrel administration / J.A. Jakubowsky, C.D. Payne, Y.G. Li et al. // Thromb haemost. – 2008. – Vol. 99. – P. 409–415.
106. Johnson, E.S. A meta-regression analysis of the dose-response effect of aspirin on stroke / E.S. Johnson, S.F. Lanes, C.E. Wentworth et al. // Arch intern med. – 1999. – Vol.159. – P.1248–1253.
107. Kasotakis, G. Current evidence and clinical implications of aspirin resistance / G. Kasotakis, I.I. Pipinos, T.G. Lynch // J vascular surg. – 2009. – Vol. 50. – P.1500–1510.
108. Kesselheim, A.S. Clinical Equivalence of Generic and Brand-Name Drugs Used in Cardiovascular Disease: A Systematic Review and Meta-analysis / A.S. Kesselheim, A.S. Misono, J.L. Lee et al. // JAMA. – 2008. – Vol. 300 (21). – P. 2514–2526.
109. Kirchhof, P. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS / P. Kirchhof, S. Benussi, D. Koteka et al. // Eur heart j. – 2016. – Vol.37 – P.2893–2962.
110. Kotzailias, N. Clopidogrel-induced platelet inhibition cannot be detected by the platelet function analyser-100 system in stroke patients / N. Kotzailias, K. Elwischger, T. Sycha et al // J stroke cerebrovasc. – 2007. – Vol.16. – P.199–202.
111. Kovacs, E.G. Evaluation of laboratory methods routinely used to detect the effect of aspirin against new reference methods / E.G. Kovacs, E. Katona, Z. Bereczky et al. // Thromb res. – 2014. – Vol.133. – P.811–816.

112. Kuliczkowski, W. Interindividual variability in the response to oral antiplatelet drugs: a position paper of the Working Group on antiplatelet drugs resistance appointed by the Section of Cardiovascular Interventions of the Polish Cardiac Society, endorsed by the Working Group on Thrombosis of the European Society of Cardiology / W. Kuliczkowski, A. Witkowski, L. Polonsk et al. // Eur heart j. – 2009. – Vol. 30. – P. 426–435.
113. Kwok, C. Effects of Proton Pump Inhibitors on Platelet Function in Patients Receiving Clopidogrel A Systematic Review / C. S. Kwok // Drug saf. – 2012. – Vol.35. – P.127–139.
114. Labuz–Roszak, B. Resistance to acetylsalicylic acid in patients with type 2 diabetes mellitus is associated with lipid disorders and history of current smoking / B. Labuz–Roszak, K. Pierzchala, K. Tyrolien // J endocrinol invest. – 2014. – Vol. 37. – P. 331–338.
115. Labuz–Roszak, B. Searching for factors associated with resistance to acetylsalicylic acid used for secondary prevention of stroke / B. Labuz–Roszak, K. Pierzchała, E.Niewiadomska et al. // Arch med sci. – 2015. – Vol. 1. – P. 107–114.
116. Laine Marc, Franck Paganelli, Laurent Bonello. P2Y12–ADP receptor antagonists: Days of future and past. // World J Cardiol. – 2016. – Vol.8. – P.327–332.
117. Larsen Sanne Bøjet, E. The influence of low-grade inflammation on platelets in patients with stable coronary artery disease / Larsen Sanne Bøjet, E. Lerkevang Grove, M. Würtz et al. // Thromb haemostas. – 2015. – Vol. 114. – P.519–529.
118. Lau, W.C. Contribution of hepatic cytochrome P450 3A4 metabolic activity to the phenomenon of clopidogrel resistance / W.C. Lau, P.A. Gurbel, P.B. Watkins et al. // Circulation. – 2004. – Vol. 109 (2). – P. 166–171.
119. Lip G.Y. H. Improving Stroke Risk Stratification in Atrial Fibrillation / G.Y. H. Lip, J.L. Halperin // Am j med. – 2010. – Vol. 123. – P. 484–488.

120. Mackie, I.J. Platelet impedance aggregation in whole blood and its inhibition by antiplatelet drugs / I.J. Mackie, R. Jones, S.J. Machin // J clin pathol. – 1984. – Vol. 37. – P. 874–878.
121. Malinin, A. Validation of a VerifyNow P2Y12 cartridge for monitoring platelet inhibition with clopidogrel / A. Malinin, A. Pokov, L. Swaim et al. // Methods find exp clin pharmacol. – 2006. – Vol. 28. – P. 315–322.
122. Mannu Gurdeep, S. The clinical utility of Multiplate analyser measurement in platelet function testing following stroke and transient ischaemic attack / S. Mannu Gurdeep, A. Macartney, J.R.A. Lambert et al. // Eur j haematol. – 2014. – Vol. 94. – P. 138–144.
123. Mason, P.J. Aspirin Resistance and Atherothrombotic Disease / P.J. Mason, A.K. Jacobs, J.E. Freedman // J Am coll cardiol. – 2005. – Vol. 46. – P. 986–993.
124. Mega, J.L. Genetic variants in ABCB1 and CYP2C19 and cardiovascular outcomes after treatment with clopidogrel and prasugrel in the TRITON–TIMI 38 trial: a pharmacogenetic analysis / J.L. Mega, S.L. Mega, S.D. Wiviott et al. // Lancet. – 2010. – Vol. 376, № 9749. – P. 1312–1319.
125. Meschia, J.F. Guidelines for the Primary Prevention of Stroke: A Statement for Healthcare Professionals from the American Heart Association/American Stroke Association / J.F. Meschia, C. Bushnell, B. Boden-Albala et al. // Stroke. – 2014. – Vol. 45 (12). – P. 3754–3832.
126. Michelson, A.D. Platelet GP IIIa Pl(A) polymorphisms display different sensitivities to agonists / A.D. Michelson, M.I. Furman, P. Goldschmidt–Clermont et al. // Circulation. – 2000. – Vol.101. – P.1013–1018.
127. Mohammadpour, A.H. Pentoxifylline Decreases Serum Level of Adhesion Molecules in Atherosclerosis Patients / A.H. Mohammadpour, H. Falsoleiman, J. Shamsara et al. // Iranian biomedical j. – 2014. – Vol.17. – P. 23–27.

128. Nenci, G.G. Effect of pentoxifylline on platelet aggregation / G.G. Nenci, P. Gresele, G. Agnelli et al. // Pharmatherapeutica. – 1981. – Vol. 2 (8). – P. 532–538.
129. Nieswandt, B. Platelet adhesion and activation mechanisms in arterial thrombosis and ischaemic stroke / B. Nieswandt, I. Pleines, M. Bender // J thromb haemostas. – 2011. – Vol. 9. – P. 92–104.
130. Oliveira, D. C. Aspirin Resistance: Fact or Fiction? / D. C. Oliveira, R. F. Silva, D. J. Silva et al. // Arq bras cardiol. – 2010. – Vol. 95 (3). – P. 91–94.
131. Oxley, T.J. Antiplatelet resistance and thromboembolic complications in neurointerventional procedures / T.J. Oxley, R.J. Dowling, P.J. Mitchell et al. // Frontiers Neurology. Endovascular Interventional Neurology. – 2011. – Vol. 2. – P. 1–9.
132. Paluch, Z. The effectiveness of antiplatelet treatment with aspirin in polymorbid patients / Z. Paluch, V. Jedlicková, J. Skibova et al. // Int angiol. – 2007. – Vol. 26 (3). – P. 206–212.
133. Paniccia, R. Different methodologies for evaluating the effect of clopidogrel on platelet function in high-risk coronary artery disease patients / R. Paniccia, E. Antonucci, A.M. Gori et al. // J thromb haemost. – 2007. – Vol. 5. – P. 1839–1847.
134. Paniccia, R. Platelet function tests: a comparative review / R. Paniccia, R. Priora, A.A. Liotta et al. // Vascular health risk management. – 2015. – Vol. 11. – P. 133–148.
135. Paniccia, R. Platelet function tests: a comparative review / R. Paniccia, R. Priora, A. A. Liotta et al. // Vascular health risk management. – 2015. – Vol.11. – P.133–148.
136. Pascale, S. Aspirin-insensitive thromboxane biosynthesis in essential thrombocythemia is explained by accelerated renewal of the drug target / S. Pascale, G. Petrucci, A. Dragani et al. // Blood. – 2012. – Vol. 119. – P. 3595–35603.

137. Pathansali S. N.M. R., Bath P.M.W. Platelets and stroke / S. N. M. R. Pathansali, Bath P.M.W. // Vascular med. – 1999. – Vol. 4. – P. 165–172.
138. Peeters, P.A. Clopidogrel, a novel antiplatelet agent, and digoxin: absence of pharmacodynamic and pharmacokinetic interaction / P.A. Peeters, H.J. Crijns, W.J. Tamminga et al. // Semin thromb hemost. – 1999. – Vol. 25. – P. 51–54.
139. Pettersen, A.A. A brief review on high on-aspirin residual platelet reactivity / A.A. Pettersen, H. Arnesen, I. Seljeflot // Vascular pharmacol. – 2015. – Vol. 67–69. – P. 6–9.
140. Price, M. J. Standard– vs High–Dose Clopidogrel Based on Platelet Function Testing after Percutaneous Coronary Intervention the GRAVITAS Randomized Trial / M. J. Price, P.B. Berger, P.S. Teirstein et al. // JAMA. – 2011. – Vol. 305 (11). – P. 1097–1105.
141. Pulcinelli, F.M. Inhibition of platelet aggregation by aspirin progressively decreases in long–term treated patients / F.M. Pulcinelli, P. Pignatelli, A. Celestini et al. // J Am coll cardiol. – 2004. – Vol. 43. – P. 979–984.
142. Rituparna, M. Effect of Pentoxifylline on inflammatory burden, oxidative stress and platelet aggregability in hypertensive type 2 diabetes mellitus patients / M. Rituparna, N.K. Agrawal, D. Dash et al. // Vascular pharmacol. – 2007. – Vol. 47. – P. 118–124.
143. Rothwell, P.M. Effects of aspirin on risk and severity of early recurrent stroke after transient ischaemic attack and ischaemic stroke: time–course analysis of randomised trials / P.M. Rothwell, A. Algra, Z. Chen et al. // Lancet. – 2016. – Vol. 388. – P. 365–375.
144. Ruggeri, Z. M. The role of von Willebrand factor in thrombus formation / Z. M. Ruggeri // Thromb res. – 2007. – Vol. 120. – P. 2–10.
145. Rui, Liu Associations of CYP3A4, NR1I2, CYP2C19 and P2RY12 polymorphisms with clopidogrel resistance in Chinese patients with ischemic stroke / Rui Liu, Zi-yi Zhou, Yi-bei Chen et al. // Acta pharmacol sinica. – 2016. – Vol. 37. – P. 882–888.

146. Russo, N.W. Aspirin, stroke and drug–drug interactions / N.W. Russo, G. Petrucci, B. Rocca. // Vascular pharmacol. – 2016. – Vol. 87. – P. 14–22.
147. Sambu, N. Monitoring the effectiveness of antiplatelet therapy: opportunities and limitations / N. Sambu, N. Curzen. // Brit j clin pharmacol. – 2011. – Vol. 74. – P. 683–696.
148. Samos, M. Type 2 Diabetes and ADP Receptor Blocker Therapy / M. Samos, M. Fedor, F. Koval et al. // J diabetes res. – 2016. – Vol. 2016 – P.1–7.
149. Saw, J. Lack of evidence of a clopidogrel–statin interaction in the CHARISMA trial / J. Saw, D.M. Brennan, S.R. Steinhubl et al. // J Am coll cardiol. – 2007. – Vol. 50 (4). – P. 291–295.
150. Saw, J. The ELAPSE (Evaluation of Long–Term Clopidogrel Antiplatelet and Systemic Anti–Inflammatory Effects) Study / J. Saw, E. H. Madsen, S. Chan et al. // J Am coll cardil. – 2008. – Vol. 52. – P.1826–1833.
151. Sbrana, S. Relationships between optical aggregometry (type born) and flow cytometry in evaluating ADP–induced platelet activation / S. Sbrana, F.D. Pina, A. Rizza et al. // Clin cytometry. – 2008. – Vol. 74. – P. 30 – 39.
152. Schuette, C. The effect of clopidogrel on platelet activity in patients with and without type–2 diabetes mellitus: a comparative study / C. Schuette, D. Steffens, M. Witkowski et al. // Cardiovascular diabetol. – 2015. – Vol. 14. – P.1–7.
153. Seby, J. Recurrent Stroke while on Antiplatelet Therapy / J. Seby, I. Katzan // Neurol clin. – 2015. – Vol. 33. – P. 475–489.
154. Shantsila, E. «Aspirin resistance» or treatment non–compliance: Which is to blame for cardiovascular complications? / E. Shantsila, G.Y.H. Lip // J translational med. – 2008. – Vol. 6. – P. 47.
155. Shinichiro, U. Platelet Function Tests in Thrombotic Cerebrovascular Disorders / U. Shinichiro, M. Takeuchi, M. Osawa et al. // Stroke. – 1983. – Vol. 14. – P. 511–517.
156. Shuvanan, R. Clopidogrel resistance: The way forward / R. Shuvanan. // Indian heart j. – 2014. – Vol. 66. – P. 530–534.

157. Sibbing, D. Cytochrome 2C19*17 allelic variant, platelet aggregation, bleeding events, and stent thrombosis in clopidogrel–treated patients with coronary stent placement / D. Sibbing, W. Koch, D. Gebhard et al. // Circulation. – 2010. – Vol. 121, № 4. – P. 512–518.
158. Sibbing, D. of ADP–induced platelet aggregation with light transmission aggregometry and multiple electrode platelet aggregometry before and after clopidogrel treatment / D. Sibbing, S. Braun, S. Jawansky et al. // Thromb haemost. – 2008. – Vol. 99. – P. 121–126.
159. Simon, T. Genetic determinants of response to clopidogrel and cardiovascular events / T. Simon, C. Verstuyft, M. Mary–Krause et al. // New Engl j med. – 2009. – Vol. 360, № 4. – P. 363–375.
160. Small, D.S. Effect of ranitidine on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of prasugrel and clopidogrel / D.S. Small, N.A. Farid, Y.G. Li et al. // Curr md res opin. – 2008. – Vol. 24 (8). – P. 2251–2257.
161. Small, D.S. Effects of the proton pump inhibitor lansoprazole on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of prasugrel and clopidogrel / D.S. Small, N.A. Farid, C.D. Payne et al. // J clin pharmacol. – 2008. – Vol. 48 (4). – P. 475–484.
162. Smith, J.W. Rapid Platelet–Function Assay. An automated and quantitative cartridge–based method / J.W. Smith, S.R. Steinhubl, A.M. Lincoff et al. // Circulation. – 1999. – Vol. 99. – P. 620–625.
163. Snoep, J.D. Association of Laboratory–Defined Aspirin Resistance With a Higher Risk of Recurrent Cardiovascular Events. A Systematic Review and Meta–analysis / J.D. Snoep, M.C. Hovens, C.J. Jeroen // Arch intern med. – 2007. – Vol. 167. – P. 1593–1599.
164. Snoep, J.D. Clopidogrel nonresponsiveness in patients undergoing percutaneous coronary intervention with stenting: a systematic review and meta–analysis / J.D. Snoep, M.M. Hovens, J.C. Eikenboom et al. // Am heart j. – 2007. – Vol. 154. – P. 221–231.

165. Soon, T.L. Platelet function testing in transient ischaemic attack and ischaemic stroke: A comprehensive systematic review of the literature / T.L. Soon, C. A. Coughlan, S. J. X. Murphy et al. // Platelets. – 2015. – Vol. 26. – P. 402–412.
166. Stone, G.W. Platelet reactivity and clinical outcomes after coronary artery implantation of drug-eluting stents (ADAPT-DES): a prospective multicentre registry study / G.W. Stone, B. Witzenbichler, G. Weisz et al. // Lancet. – 2013. – № 382 (9892). – P. 614–623.
167. Tang, Y.D. Effects of recombinant human erythropoietin on antiplatelet action of aspirin and clopidogrel in healthy subjects: results of a double-blind, placebo-controlled randomized trial / Y.D. Tang, H.M. Rinder, S.D. Katz // Am heart j. – 2007. – Vol. 154 (3). – P. 494.
168. Tarnawski, A.S. Clopidogrel and proton pump inhibitors – where do we stand in 2012? / A.S. Tarnawski // World j gastroenterol. – 2012. – Vol.18. – P. 2161–2171.
169. Tóth, O. Multiple electrode aggregometry: a new device to measure platelet aggregation in whole blood / O. Tóth, A. Calatzis, S. Penz et al. // Thromb haemost. – 2006. – Vol. 96. – P. 781–788.
170. Tsuyoshi, U. Clinical Utility of Platelet Function Testing Following Non-Cardioembolic Stroke / U. Tsuyoshi, Y. Baba, S. Kohara et al. // Tokaij exp clin med. – 2015. – Vol. 40. – P. 178–184.
171. Undas, A. PI (A2) polymorphism of beta(3) integrins is associated with enhanced thrombin generation and impaired antithrombotic action of aspirin at the site of microvascular injury / A. Undas, K. Brummel, J. Musial et al. // Circulation. – 2001. – Vol.104. – P. 2666–2672.
172. Vaduganathan, M. Platelet reactivity and response to aspirin in subjects with the metabolic syndrome / M. Vaduganathan, C.L. Alviar, M.E. Arikan et al. // Am heart j. – 2008. – Vol. 156. – P. 1–7.

173. Walter, K.N. Guidelines for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke and Transient Ischemic Attack A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association / K.N. Walter, B. Ovbiagele, H.R. Black et al. // *Stroke*. – 2014. – Vol. 45. – P. 2160–2236.
174. Wang, T.Y. Platelet Biology and Response to Antiplatelet Therapy in Women Implications for the Development and Use of Antiplatelet Pharmacotherapies for Cardiovascular Disease / T.Y. Wang, D.J. Angiolillo, M. Cushman et al. // *J Am coll cardiol.* – 2012. – Vol. 59. – P. 891–900.
175. Weber, A.A. Recovery of platelet function after discontinuation of clopidogrel treatment in healthy volunteers / A.A. Weber, M. Braun, T. Hohlfeld et al. // *Br J Clin Pharmacol.* – 2001. – Vol. 52. – P. 333–336.
176. Willibald, H. Whole blood aggregometry for evaluation of the antiplatelet effects of clopidogrel / H. Willibald, D. Trenk, D. Frundi et al. // *Thrombosis res.* – 2007. – Vol.119. – P. 285–291.
177. Wolfgang, H. Assessing aspirin–induced attenuation of platelet reactivity by flow cytometry / H. Wolfgang, A. Assadian, J. Lax et al. // *Thrombosis res.* – 2007. – Vol.121. – P.135–143.
178. Yousef, A.M. Smoking behaviour modulates pharmacokinetics of orally administered clopidogrel / A.M. Yousef, T. Arafat, N.R. Bulatova et al. // *J clin pharmacy therapeut.* – 2008. – Vol. 33. – P. 439–449.
179. Zusman, R.M. Antiplatelet Therapy in the Prevention of Ischemic Vascular Events: Literature Review and Evidence-Based Guidelines for Drug Selection / R.M. Zusman, J.H. Chesebro, A. Comer et al. // *Clin cardiol.* – 1999. – Vol. 22. – P. 559–573.

ПРИЛОЖЕНИЕ

Приложение 1. Базовые вопросы телефонного интервью

- 1) Были ли у вас с 2013 г повторные инсульты?
- 2) Повторный инсульт был ишемический или геморрагический?
- 3) Были ли у вас с 2013 г преходящие нарушения мозгового кровообращения? Транзиторные ишемические атаки? Слабость онемение в конечностях длительностью менее 24 часов?
- 4) Было ли у вас с 2013 г значимое нарушение зрения на один глаз? (транзиторная монокулярная слепота)
- 5) Были ли у вас с 2013 г инфаркты миокарда?
- 6) Были ли у вас с 2013 г желудочно-кишечные кровотечения? Кровотечения другой локализации? Спонтанные подкожные гематомы? Кровоточивость десен? Они привели к смене антиагрегантного препарата?
- 7) Были ли у вас с 2013 г обострения гастрита? Обострения язвенной болезни? Другие диспепсические явления? Они привели к смене антиагрегантного препарата?
- 8) Как вы оцениваете течение у вас гипертонической болезни?
- 9) Какой антиагрегантный препарат вы принимаете в настоящий момент? Какие еще препараты вы пьете в настоящий момент?

- 10) Вы пьете антиагрегантный препарат каждый день или пропускаете приём?