

УДК 616.831-005.1-085.21.612.017.2

DOI:10.24061/2413-0737/XXI.2.82.1.2017.12

*О.М. Ніка, І.І. Кривецька, О.О. Жуковський, Н.І. Колесник*

## ЗАСТОСУВАННЯ АНТИАГРЕГАНТІВ У КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА АТЕРОТРОМБОТИЧНИЙ ІШЕМІЧНИЙ ІНСУЛЬТ ЗАЛЕЖНО ВІД ХРОНОРИТМІВ ЛАНОК ГЕМОСТАЗУ

Вищий державний навчальний заклад України «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці

**Резюме.** Враховуючи основні патогенетичні ланки розвитку атеротромботичного ішемічного інсульту, зокрема участь тромбоцитів у розвитку тромбогенезу та атеротромбозу, а також їх участь у запальному каскаді ішемічного інсульту, актуальним є питання щодо застосування антиагрегантів як терапії, так і вторинної профілактики. З першого дня розвитку захворювання вірогідно підвищується гематокрит та агрегація тромбоцитів, порівняно з контрольною групою. Добові коливан-

ня цих показників протягом гострого періоду у всіх групах хворих, включаючи контрольну, носять циркадіанний характер, із акрофазами в ранкові години та поступовим зниженням денних показників. Батифази гематокриту та агрегації тромбоцитів визначались о 23.00.

**Ключові слова:** ішемічний інсульт, антиагреганти, гематокрит, агрегація тромбоцитів.

**Вступ.** Практично всі теорії визнають, що механізм виникнення та прогресування атеротромботичного ішемічного інсульту пов'язаний із порушенням взаємодії метаболічних, нейрогуморальних і клітинних факторів крові зі стінкою артерії. Важлива особливість кровопостачання мозку полягає в тому, що потреба тканин головного мозку в нормі забезпечується за рахунок великої швидкості кровотоку при відносно меншій, ніж в інших органах, щільності капілярної сітки [5, 7]. Пошкодження мікроциркуляторного русла, що розвивається при атеросклерозі, супроводжується погіршенням реологічних властивостей крові. Характерний для хворих на атеросклероз високий рівень фібриногену потенціє посилення процесів агрегації тромбоцитів та еритроцитів, що в умовах розвитку тандемного стенозу судин, у свою чергу, погіршує рух крові по внутрішньомозкових артеріях, особливо в мікроциркуляторному руслі [3]. У хворих на атеросклероз спостерігається зміна всіх гуморальних детермінант: підвищення в'язкості крові, концентрації фібриногену, гематокриту, агрегації тромбоцитів [6, 8]. Отже, враховуючи провідну патогенетичну ланку функціонального стану тромбоцитів у розвитку атеротромботичного інсульту, ми дослідили добовий профіль агрегаційної активності тромбоцитів та гематокриту як показника в'язкості крові. Клінічні спостереження показують, що розвиток ішемічного інсульту розпочинається саме в нічні та ранкові години [5]. Виявлення гемодинамічних механізмів, що лежать в основі вказаних патологічних проявів, може відкрити нові перспективи в лікуванні ішемічного інсульту та профілактики його ускладнень. Проте дослідження хроноритмів гемостаза досить нечисленні, а результати їх суперечливі та неоднозначні.

**Мета дослідження.** Підвищення ефективності лікування хворих у гострому періоді атеротромботичного ішемічного інсульту на основі вивчення хроноритмів гематокриту та агрегації тромбоцитів.

**Матеріал і методи.** Показники ланок гемостаза (агрегація тромбоцитів та гематокрит) були

дослідженні у 45 хворих на атеротромботичний ішемічний інсульт та в 10 практично здорових осіб. Пацієнти перебували на стаціонарному лікуванні в неврологічному відділенні міської клінічної лікарні № 3. Пацієнти були розподілені на три групи: 1-ша – хворі в гострому періоді атеротромботичного ішемічного інсульту, які отримували базисну терапію, але не приймали АСК у зв'язку з наявністю протипоказів; 2-га група – хворі, лікування яких, крім базисної терапії, включало АСК у дозі 150 мг/добу о 22.00; 3-тя група – хворі, що отримували базисне лікування та АСК у дозі 150 мг/добу о 6.00. До базисної терапії включені антикоагулянти, нейропротектори, антиоксиданти, нейротрофічні препарати та статини. З метою оцінки вираженості неврологічного дефіциту у хворих, що перенесли інсульт, використана шкала NIHSS – National Institutes Of Health Stroke Scale, згідно з якою бал 0 характеризує нормальний стан, 34 бали – коматозний стан. З метою дослідження циркадіанних ритмів агрегації тромбоцитів та гематокриту хворим проводили забір крові тричі протягом доби (7.00, 15.00, 23.00). Дана маніпуляція проводилась протягом гострого періоду захворювання на 1-шу, 3-тю, 7-му, 14-ту та 21-шу доби. З метою визначення агрегаційної функції тромбоцитів використовувався турбідометричний метод, що ґрунтується на реєстрації змін світлопропускання збагаченої тромбоцитами плазми (ЗТП). Важливим елементом даної методики є перемішування ЗТП, яке необхідне для забезпечення контакту тромбоцитів та поєднання потоків плазми агрегатів цих клітин, що втратили внутрішньоклітинні зв'язки, а також для запобігання седиментації кров'яних пластинок та їх агрегатів [2, 4]. Зміни оптичної щільності ЗТП у процесі агрегації та дезагрегації реєстрували самописцем. Статистичне опрацювання числових даних здійснювали в прикладних програмах “Statistica 6.0” та “SPSS 13” із використанням параметричного t-критерію Стьюдента. Критичний рівень значущості при перевірці статистичних гіпотез приймали рівним 0,05.

**Результати дослідження та їх обговорення.** Аналізуючи отримані результати (таблиця), видно, що здатність тромбоцитів до агрегації, як і гематокрит, змінюється протягом доби.

У всіх хворих у перший день розвитку захворювання вірогідно підвищується гематокрит порівняно з контрольною групою. Зокрема, в першій групі показники зросли на 24 %, у другій – на 22 %, у третій – на 22 %. Добові коливання гематокриту носять циркадіанний характер, із акрофазою в ранковій годині ( $49,83 \pm 0,48$ ) та поступовим зниженням показників, батифаза визначалась у вечірній час ( $47,86 \pm 0,38$ ). На третій день захворювання у трьох групах ми спостерігали зростання гематокриту, яке також підпорядковувалось добовим біоритмам з акрофазою показників у ранковий час. Проте, порівнюючи показники між трьома групами, найвищі результати визначались у групі хворих, що отримували базисну терапію без антиагрегантів. Серед хворих, лікування яких передбачало антиагреганти також визначалась різниця, зокрема, при прийомі АСК в ранковий час показники гематокриту були ближче до показників контрольної групи ( $50,23 \pm 0,38$ ), у той час як у пацієнтів із вечірнім прийомом АСК цей показник був вищий ( $50,86 \pm 0,32$ ).

Протягом гострого періоду в усіх хворих, крім добових коливань, спостерігалися зміни

гематокриту залежно від доби дослідження. Зокрема, найвищі показники визначались на 3-тю добу в пацієнтів усіх трьох груп, але в осіб, що приймали антиагреганти зранку, показники гематокриту не зростали до рівня показників 1-ї та 2-ї груп. Це дає можливість дійти висновку, що при ранньому застосуванні АСК у ранковій годині краще відновлюються реологічні властивості крові в бік зниження в'язкості.

У перший день розвитку захворювання індекс спонтанної агрегації тромбоцитів (ІСАТ) підвищився з вірогідною достовірністю у пацієнтів всіх трьох груп у середньому на 54 % порівняно з показниками контрольної групи, зокрема, в осіб першої групи ІСАТ підвищився на 53 %, другої – на 53 %, третьої – на 57 %. Порівнявши показники 3-ї, 7-ї, 14-ї та 21-ї доби, ми визначили добові коливання показників ІСАТ у всіх трьох групах, з підвищенням показників у ранковий час. Як видно з наведених даних, батифаза індексу агрегаційної активності тромбоцитів, що наближені до контрольних показників, з достовірною імовірністю визначаються в групі хворих, що приймали антиагреганти зранку, порівняно з показниками хворих, лікування яких не включало АСК або з вечірніми годинами прийому.

Отже, у здорових осіб та хворих на атеротромботичний ішемічний інсульт зміни показни-

Таблиця

Показники гематокриту та агрегації тромбоцитів у хворих у гострому періоді ішемічного інсульту

Показник	години	1-ша група (базисна терапія), n=15		2-га група (базисна терапія+АСК о 9.00), n=15		3-тя група (базисна терапія + АСК о 22.00), n=15	
		1-ша доба лікування	21-ша доба лікування	1-ша доба лікування	21-ша доба лікування	1-ша доба лікування	21-ша доба лікування
Гематокрит, %	7.00	$49,83 \pm 0,48^*$	$44,23 \pm 0,35^\#$	$49,23 \pm 0,22^*$	$45,46 \pm 0,16^\#$	$49,24 \pm 0,12^*$	$43,54 \pm 0,12^\# \&$
	15.00	$48,73 \pm 0,23^*$	$43,46 \pm 0,12^\# \&$	$48,34 \pm 0,33^*$	$43,27 \pm 0,22^\# \&$	$49,72 \pm 0,18^*$	$41,12 \pm 0,04^\# \&$
	23.00	$48,14 \pm 0,12^*$	$42,13 \pm 0,22^\wedge$	$47,86 \pm 0,38^*$	$43,26 \pm 0,26^\wedge \&$	$48,23 \pm 0,66^*$	$41,56 \pm 0,12^\&$
Агрегація тромбоцитів (індекс спонтанної агрегації, %)	7.00	$8,76 \pm 0,24^*^\#$	$4,83 \pm 0,15^\wedge$	$8,54 \pm 0,23^*^\#$	$4,34 \pm 0,16^\wedge$	$8,25 \pm 0,36^*^\#$	$3,97 \pm 0,12^\# \&$
	15.00	$7,58 \pm 0,52^*^\#$	$4,35 \pm 0,13^\wedge$	$7,83 \pm 0,22^*^\#$	$3,96 \pm 0,08^\wedge$	$7,36 \pm 0,12^*^\#$	$3,43 \pm 0,16^\&$
	23.00	$6,46 \pm 0,12^*$	$3,90 \pm 0,12$	$7,14 \pm 0,16^*$	$3,75 \pm 0,17$	$6,68 \pm 0,28^*$	$3,20 \pm 0,05$

**Примітка.** Вірогідність різниці порівняно з: \* – контролем;  $\wedge$  – між показниками 1-ї та 2-ї груп,  $\&$  – між показниками 2-ї та 3-ї груп;  $\#$  – між показниками в 7.00 та 23.00

ків гематокриту та агрегації тромбоцитів підпорядковані циркадіанним ритмам з акрофазою в ранковий час. Саме тому, патогенетично обґрунтованим є застосування антиагрегантів зранку, що було підтверджено на прикладі групи осіб, які приймали АСК о 9.00.

### Висновки

1. Застосування антиагрегантів у комплексному лікуванні хворих на атеротромботичний ішемічний інсульт позитивно впливає на клінічний перебіг захворювання.

2. У хворих у гострому періоді ішемічного інсульту показники гематокриту та агрегації тромбоцитів підпорядковуються циркадіанним ритмам із підвищенням значень цих показників у ранковий час і поступовим зниженням у денні та вечірні години.

3. При застосуванні ацетилсаліцилової кислоти в ранковий час доби фізіологічні хроноритми реологічних властивостей крові відновлюються ефективніше та швидше, ніж у хворих із вечірнім прийомом антиагрегантів.

**Перспективи подальших досліджень.** Планується вивчення показників згортальних властивостей крові в подальші терміни розвитку атеротромботичного ішемічного інсульту з метою вторинної профілактики.

### Література

1. Бердій І.І. Стан мозкової та центральної гемодинаміки у хворих з минулими порушеннями мозкового кровообігу / І.І. Бердій. – К., 2010. – 24с.
2. Заславская Р.М. Суточные ритмы свертывающей системы крови в норме и патологии / Р.М. Заславская. – М.: Медицина, 2012. – 452 с.
3. Оржешковський В.В. Сучасні аспекти фармакотерапії порушень згортальної та протизгортальної систем при ішемічному інсульті / В.В. Оржешковський, Н.М. Невмержицька // Ліки України. – 2014. – № 3. – С. 47-51.
4. Alters G.W. Antithrombotic and thrombolytic therapy for ischemic stroke. Sixth ACCP Consensus Conference on Antithrombotic therapy / G.W. Alters, P. Amarenco, J.D. Eastone // Chest. – 2012. – Vol. 119, suppl. 1. – P. 300-320.
5. Alexandrov A.V. Predictors of hemorrhagic transformation occurring spontaneously and on anticoagulation in patients with acute ischemic stroke / A.V. Alexandrov, S.E. Black, L.E. Ehrlich // Stroke. – 2010. – Vol. 28. – P. 1198-1202.
6. Antithrombotic Trialists Collaboration. Collaborative meta-analysis of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction and stroke // BMJ. – 2012. – Vol. 324. – P. 71-86.
7. Chen Z. Indications for early aspirin use in acute ischemic stroke / Z. Chen // Stroke. – 2013. – P. 1098-1234.
8. Fisher M. Characterizing the target of acute stroke therapy / M. Fisher // Stroke. – 2015. – Vol. 28. – P. 866-872.

## ИСПОЛЬЗОВАНИЕ АНТИАГРЕГАНТОВ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ХРОНОРИТМОВ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ГЕМОСТАЗА

*О.М. Ника, И.И. Кривецкая, А.О. Жуковский, Н.И. Колесник*

**Резюме.** Учитывая главные звенья развития атеротромботического ишемического инсульта, в частности роль тромбоцитов в развитие тромбогенеза и атеротромбоза, а также их роль в воспалительном каскаде ишемического инсульта, актуальным остаётся вопрос использования антиагрегантных препаратов как в качестве терапии, так и вторичной профилактики. С первого дня развития заболевания увеличиваются показатели гематокрита и агрегации тромбоцитов. Суточные колебания этих показателей у всех групп больных, включая контрольную, носят циркадианный характер, с акрофазой в утренние часы и постепенным снижением дневных показателей. Батифазы гематокрита и агрегации тромбоцитов были зафиксированы в 23.00.

**Ключевые слова:** ишемический инсульт, антиагреганты, гематокрит, агрегация тромбоцитов.

## USE OF ANTITHROMBOTIC MEDICATIONS IN TREATMENT OF ISCHEMIC STROKE ACCORDING TO CHRONORHYTHMS OF HAEMOSTASIS

*O.M. Nicka, I.I. Kryvetska, O.O. Zhukovskiy, N.I. Kolesnik*

**Abstract.** Considering the main links in the development of ischemic stroke, in particular the role of platelets in the development of thrombogenesis and atherothrombosis, as well as their role in the inflammatory cascade of ischemic stroke, the issue of using antiplatelet agents for both therapy and secondary prevention remains topical. Beginning with the first day of the disease, the hematocrit and platelet aggregation rates are increasing. The daily fluctuations of these parameters in all groups of patients, including the control ones, are circadian, with acrophases in the morning hours and a gradual decrease in daily indices. Bathyphases of hematocrit and platelet aggregation were fixed at 23.00.

**Key words:** ischemic stroke, antithrombotic medications, hematocrit, platelets' aggregation.

Higher State Educational Institution of Ukraine "Bukovinian State Medical University" (Chernivtsi)

Рецензент – проф. С.С. Ткачук

Buk. Med. Herald. – 2017. – Vol. 21, № 2 (82), part 1. – P. 54-56

Надійшла до редакції 21.03.2017 року