

РЕЗИСТЕНТНІСТЬ ДО АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВОЇ КИСЛОТИ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ ПЕРЕНЕСЕНИМ ГОСТРИМ ІШЕМІЧНИМ ІНСУЛЬТОМ*О.Я. Михалойко, В.А. Гриб, М.Ю. Купновицька-Сабадош, І.Я. Михалойко, І.С. Михалойко*

Івано-Франківський національний медичний університет, м. Івано-Франківськ, Україна

Ключові слова: аспірин, резистентність, оптична агрегатометрія.

Буковинський медичний вісник. Т.24, № 1 (93). С. 74-78.

DOI:
10.24061/2413-0737.
XXIV.1.93.2020.10

E-mail: myhalojko@i.ua

Резюме. У роботі досліджена чутливість до аспірину у пацієнтів із перенесеним ішемічним інсультом у ранньому відновному періоді за допомогою оптичної агрегатометрії. Отримані результати свідчать про те, що на фоні прийому аспірину з метою вторинної профілактики інсульту, виявлені особи з відсутністю чутливості до нього.

Мета роботи — виявити частоту біохімічної аспіринорезистентності серед пацієнтів із перенесеним ішемічним інсультом на фоні прийому аспірину.

Матеріал і методи. Проведено клініко-лабораторний аналіз 80 осіб із перенесеним гострим ішемічним інсультом, які з профілактичною метою приймали 75 мг ацетилсаліцилової кислоти (АСК) на ніч. Чутливість до аспірину визначали методом оптичної агрегатометрії з індуктором адреналіном. При збільшенні оптичної проникності вище 60% констатували аспіринорезистентність.

Результати. Встановлено, що серед обстежених пацієнтів 20 (25%) були аспіринорезистентними, тобто вживання АСК з метою вторинної профілактики у них запобігти виникненню повторної судинної катастрофи.

Висновки. Монітування стану тромбоцитарної ланки за допомогою оптичної агрегатометрії дозволяє вчасно виявити відсутність відповіді до АСК та зумовлює потребу корекції застосованої антиагрегантної терапії.

Ключевые слова: аспирин, резистентность, оптическая агрегатометрия.

Буковинский медицинский вестник. Т.24, № 1 (93). С. 74-78.

РЕЗИСТЕНТНОСТЬ К АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВОЙ КИСЛОТЕ У ПАЦИЕНТОВ С ПЕРЕНЕСЕННЫМ ОСТРЫМ ИШЕМИЧЕСКИМ ИНСУЛЬТОМ*О.Я. Михалойко, В.А. Гриб, М.Ю. Купновицкая-Сабадош, И.Я. Михалойко, И.С. Михалойко*

Резюме. В работе исследована чувствительность к аспирину у больных с перенесенным ишемическим инсультом в раннем восстановительном периоде с помощью оптической агрегатометрии. Полученные результаты свидетельствуют о том, что на фоне приема аспирина с целью вторичной профилактики инсульта, выявлены лица с отсутствием чувствительности к нему.

Цель работы — выявить частоту биохимической аспіринорезистентности среди пациентов с перенесенным ишемическим инсультом на фоне приема аспирина.

Материал и методы. Проведено клініко-лабораторний аналіз 80 больних с перенесенным острым ишемическим инсультом, которые с профилактической целью принимали 75 мг ацетилсаліцилової кислоти (АСК) на ночь. Чувствительность к аспірину определяли методом оптической агрегатометрии с индуктором адреналином. При увеличении оптической проницаемости выше 60% констатировали аспіринорезистентность.

Результаты. Установлено, что среди обследованных пациентов 20 (25%) были аспіринорезистентными, то есть употребление АСК с целью вторичной профилактики у них не предупредит возникновение повторной сосудистой катастрофы.

Выводы. Мониторирование состояния тромбоцитарного звена с помощью оптической агрегатометрии позволяет вовремя выявить отсутствие ответа к АСК и обуславливает потребность коррекции примененной антиагрегантной терапии.

Keywords: aspirin, resistance, optical aggregometry.

Bukovinian Medical Herald. V.24, № 1 (93). P. 74-78.

ACETYLSALICYLIC ACID RESISTANCE IN PATIENTS WITH ACUTE ISCHEMIC STROKE

O.YA. Mykhalojko, V.A. Gryb, M.YU. Kupnovitska-Sabadosh, I.YA. Mykhalojko, I.S. Mykhaloyko

Abstract. This paper investigates the sensitivity to aspirin in patients with ischemic stroke in the early recovery period by optical aggregometry. The obtained results revealed individuals insensitive to aspirin.

The aim is to detect the incidence of biochemical aspirin resistance among patients with history of ischemic stroke on the background of aspirin.

Material and methods. Clinical and laboratory analysis of 80 patients with acute ischemic stroke who received 75 mg of acetylsalicylic acid (ASA) before bedtime as a preventive measure. Sensitivity to aspirin was determined by optical aggregometry with adrenaline inducer. With an increase in optical permeability above 60%, aspirin resistance was ascertained.

Results. It was found that among the surveyed patients, 20 (25%) were aspirin resistant, that is, the use of ASA for the purpose of secondary prevention in them will not prevent the recurrence of a vascular catastrophe.

Conclusions. Monitoring the state of platelet link using optical aggregometry allows timely to detect the lack of response to ASA and necessitates correction of the applied antiplatelet therapy.

Вступ. Застосування антиагрегантних препаратів визнано обов'язковою ланкою профілактики і терапії більшості серцево-судинних захворювань. На сьогоднішній день єдиним дезагрегантом, чия ефективність доведена численними клінічними дослідженнями, є ацетилсаліцилова кислота (аспірин). За даними мета-аналізу 287 досліджень, які включили 212 000 пацієнтів високого ризику серцево-судинних ускладнень, проведеного групою експертів АТТ Collaboration [1, 2], тривалий прийом аспірину (75–325 мг на добу) знижує сумарну частоту інсульту, інфаркту міокарда та серцево-судинної смерті на 25% [3, 4]. Однією з причин зниження ефективності вторинної профілактики ішемічних інсультів розглядають резистентність до антиагрегантної терапії. Клінічним підтвердженням цього є факт виникнення тромботичних ускладнень у пацієнтів, що приймають аспірин. Тому, пильну увагу привертає проблема так званої «аспіринорезистентності» (АР), яка стала однією з найбільш обговорюваних тем антитромбоцитарної терапії. Дискусія точиться навіть навколо назви цього феномену. Найчастіше під АР мають на увазі феномен кардіоваскулярних розладів у пацієнтів, які профілактично приймають АСК [2, 4, 5].

Залишається відкритим питанням, чи дійсно існує резистентність до антитромбоцитарних препаратів, як її оцінювати і чи є зв'язок лабораторного феномену з перебігом і результатом цереброваскулярних захворювань.

Смислове значення поняття «резистентності до аспірину» відрізняється залежно від того, чи базується

воно на результатах клінічних спостережень, чи за результатами лабораторних показників, у зв'язку з чим, виділяють «клінічну» та «лабораторну» резистентність до антиагрегантів [1, 6].

Суттєвою проблемою в констатації даного феномену є факт відсутності чітких критеріїв резистентності до антиагрегантів, що зумовлює накопичення даних про розповсюдженість АР у пацієнтів із різними клінічними проявами цереброваскулярної та серцево-судинної патології при використанні різних методів дослідження агрегаційної активності тромбоцитів і визначення ступеня пригніченості агрегації.

«Золотим стандартом» в оцінці впливу АСК на реактивність тромбоцитів визнаний метод оптичної агрегатометрії, котрий називають також світловою трансмісивною агрегатометрією (light transmission aggregometry — LTA). Дискутабельним у цьому питанні залишається і вибір індуктора агрегації. При визначенні антиагрегаційної дії аспірину та, відповідно, чутливості до нього, як індуктор агрегації застосовується АДФ, адреналін, арахідонова кислота [1, 4, 7]. Разом з тим, слід зазначити, що специфічними блокаторами рецепторів до АДФ є тієнопіридини, тоді як аспірин первинно впливає на арахідонат-залежний шлях. Використання АДФ, як індуктора, є специфічним для контролю ефектів тієнопіридинів і, відповідно, недостатньо об'єктивно відображатиме дезагрегаційні можливості аспірину. Тому вибір індуктора агрегації адреналіну є виправданим [2, 5].

Оригінальні дослідження

У літературі з'являється все більше доказів, що біохімічна резистентність до аспірину, незалежно від методу констатації, є реальним фактом, який має клінічну значимість і не піддається корекції збільшенням дози аспірину [7]. Аналіз, проведений у клініках Клівленда, виявив кореляцію між АР і клінічними результатами, а також дозволив встановити, що у хворих із резистентністю до аспірину більш ніж у три рази зростає ймовірність розвитку ішемічних ускладнень у майбутньому (смерть, інсульт або інфаркт міокарда) [2, 6].

Проблема резистентності до антиагрегантних препаратів є фундаментальною за своєю значимістю, оскільки створює передумови для індивідуалізації превентивної терапії і формування більш ефективних методик запобігання церебральним судинним катастрофам. Враховуючи цей факт, призначати той чи інший антиагрегант пацієнтам із ЦВЗ необхідно як відповідно до міжнародних рекомендацій, так і з урахуванням індивідуальних особливостей пацієнта, беручи до уваги можливий розвиток резистентності до антитромбоцитарних препаратів. Своєчасна діагностика та корекція порушень тромбоцитарної ланки атеротромбозу може стати запорукою поліпшення результатів профілактики та лікування життєвоzagрозливих станів і, як наслідок, зменшення показників серцево-судинної смертності.

Мета роботи. Виявити частоту біохімічної аспіринорезистентності серед пацієнтів із перенесеним ішемічним інсультом на фоні прийому аспірину.

Матеріал і методи. Проведено клініко-лабораторний аналіз 80 пацієнтів із перенесеним гострим ішемічним інсультом (ГІ), які з профілактичною метою виникнення повторної судинної катастрофи приймали ацетилсаліцилову кислоту (АСК) у дозі 75–100 мг на ніч. Серед обстежених було 44 чоловіки та 36 жінок віком (58,42±6,9) років. Діагноз верифікувався за даними нейровізуалізації (СКТ та МРТ), дуплексного скану-

вання судин голови та шиї, лабораторного обстеження (ліпидограми, коагулограми). Вивчення функціональної активності тромбоцитів здійснювалось на лазерному агрегометрі Biola Aggregation Analyser з комп'ютеризованим аналізом кривих світлопропускання та особливостей агрегатів тромбоцитів. Визначали кількість тромбоцитів; ступінь, час та швидкість агрегації тромбоцитів, а також фактор фон Віллебранда. При цьому оцінювали стимульовану агрегацію з індуктором адреналіном у найменшій ефективній концентрації, яка викликала агрегацію, що підвищувало чутливість даного методу у визначенні функціональної активності тромбоцитів. АР констатовувалась у випадку, коли оптична проникність була вище 60%. Статистична обробка результатів проводилась із використанням пакета програм Microsoft Excel, Windows XP.

Результати дослідження та їх обговорення. У всіх обстежених пацієнтів констатований перенесений ГІ у 2018 р., з яких у 56 (70%) він був атеротромботичний, у 16 (20%) — лакунарний та у 8 (10%) — криптогенний. Тромболітичну терапію в гострому періоді інсульту обстежені пацієнти не отримували, оскільки звернулися за медичною допомогою позатерапевтичним вікном. Неврологічний дефіцит за шкалою NIHSS при надходженні відповідав середньому ступеню тяжкості інсульту та становив 6,3±1,5 бала. Всі пацієнти мали фактори серцево-судинного ризику: артеріальну гіпертензію — 74 (92,5%), цукровий діабет — 26 (32,5%), церебральний атеросклероз — 72 (90%), надлишкову масу тіла — 49 (61,25%), обтяжену спадковість щодо ішемічного інсульту, ТІА, інфаркту міокарда — 35 (43,75%), паління в анамнезі було у 32 (40%) осіб, 10 пацієнтів курили на момент включення. Тривалість терапії аспірином у дозі 75–100 мг, з метою вторинної профілактики до моменту обстеження, становила не менше 6–8 місяців. Групу контролю склали 30 прак-

Таблиця
Показники оптичної агрегометрії у пацієнтів у ранньому відновному періоді ішемічного інсульту на фоні застосування аспірину, Me [Q25%; Q75%]

Показники	Контрольна група (n=30)	Хворі з АР І група (n=20)	Хворі без АР ІІ група (n=60)
Ступінь агрегації з Адр., (%)	44,5 [31,4; 50,6]	78,3 [65,4; 92,6]*	25,8 [20,5; 30,4]*#
Час агрегації, (с)	360 [340;445]	275 [254; 300]*	385,5[330; 440]
Швидкість агрегації за 30 с, (%/хв)	5,3 [4,7; 7,7]	4,6 [3,8; 5,1]*	8,6 [7,6; 10,2]*#
Фактор фон Віллебранда, (%)	51,3 [45,6; 53,8]	67,5 [60,8; 76,4]*	78,5 [65,8; 96,4]*
Кількість тромбоцитів, (тис./мкл)	262,2 [218,8; 279,7]	267,3 [204,6; 293,5]	246,4 [208,5; 292,3]

Примітки:

- * p<0,05 вірогідність відмінностей показників І та ІІ групи відносно групи контролю.
- # p<0,05 вірогідність відмінностей показників ІІ групи порівняно з І групою.

тично здорових осіб зіставлених за віком та статтю із досліджуваними хворими (16 чол. та 14 жін.), котрі не приймали аспірину.

Враховуючи факт застосування АСК у досліджуваних пацієнтів, логічно було б очікувати зниження в них функціональної активності тромбоцитів порівняно із групою контролю. Натомість, аналіз тромбоцитарної агрегації (за показником ступеня агрегації тромбоцитів з індуктором адреналіном) виявив, що у 60 (75%) пацієнтів вона була статистично значимо меншою за показники контрольної групи ($p < 0,05$), а в решти — 20 (25%) — оптична проникність була вищою за 60%, згідно з чим і констатовано АР (табл.). Залежно від отриманого результату, досліджуваних хворих розподілили на дві групи: до першої увійшли аспіринорезистентні пацієнти ($n=20$), а до другої — аспіриночутливі ($n=60$).

Деталізуючи інші показники агрегатограми, відзначено достовірну різницю зменшення часу агрегації у I групі порівняно з групою контролю та пацієнтів II групи, тобто тромбоцити аспіринорезистентних хворих ставали активніші за короткий проміжок часу. Швидкість агрегації тромбоцитів АР пацієнтів порівняно із контрольною групою також достовірно зменшувалась. Фактор фон Віллебранда в обидвох досліджуваних групах був достовірно вищим порівняно з групою контролю. Згідно з даними літератури, зростання фактора фон Віллебранда відзначається при інфаркті міокарда та інсульті, внаслідок атеросклеротичного ураження судинної стінки та виходу його з ендотелію в плазму, що зафіксовано і в нашому дослідженні. Достовірної різниці між показниками кількості тромбоцитів у всіх досліджуваних не було, їх діапазон коливався в межах норми і становив 220–293 тис./мкл відповідно.

Виходячи з цього, стає зрозумілим, що застосування АСК у пацієнтів I групи не зможе запобігти виникненню повторної судинної катастрофи, що спонукає до застосування у вторинній профілактиці інсульту антиагре-

гантів з іншою точкою прикладання або використання комбінації АСК із препаратами тієнопіридинового ряду, здебільшого клопидогрелю.

Висновки

1. Оптична агрегація тромбоцитів із використанням індуктора адреналіну дає можливість оцінити якісні та кількісні показники функціональної активності тромбоцитів у хворих у ранньому відновному періоді ішемічного інсульту.

2. У ході вторинної профілактики інсультів, доцільним є моніторування стану тромбоцитарної ланки за допомогою оптичної агрегатометрії, що дозволяє вчасно виявити відсутність відповіді до ацетилсаліцилової кислоти.

3. Серед обстежених пацієнтів із перенесеним гострим ішемічним інсультом 20 (25%) були аспірино-резистентними, що зумовлює потребу корекції застосування антиагрегантної терапії, оскільки вживання ацетилсаліцилової кислоти у них не зможе запобігти виникненню повторної судинної катастрофи.

Список літератури

1. Cattaneo M, Cerletti C, Harrison P. Recommendation for the standardization of light transmission aggregometry: a consensus of the working party from the platelet physiology subcommittee of SSC. *J. Thromb. Haemost.* 2013; 11: 1183–89.
2. Lordkipanidze M. Advances in monitoring of aspirin therapy. *Platelets* 2012; 23 (7): 526–36.
3. Han YL. Aspirin resistance in coronary heart disease: Current understandings and strategies. *J. Transl. Int. Med.* 2016; 4:7–10.
4. Paul R, Banerjee AK, Guha S. Study of platelet aggregation in acute coronary syndrome with special reference to metabolic syndrome. *Int J Appl Basic Med Res.* 2013; 3 (2): 117–21.
5. Krasopoulos G, Brister SJ, Beattie WS, Buchanan MR. Aspirin “resistance” and risk of cardiovascular morbidity: systematic review and metaanalysis. *BMJ.* 2008; 336: 195–98.
6. Pettersen AA, Arnesen H, Seljeflot I. A brief review on high on-aspirin residual platelet reactivity. *Vascul Pharmacol.* 2015; 67: 6–9.
7. Davi G, Patrono C. Platelet activation and atherothrombosis. *The New England Journal of Medicine* 2007; 357 (24): 2482–94.

Відомості про авторів

Михалойко О. Я. — к.мед. н., доц. кафедри неврології та нейрохірургії ІФНМУ, м. Івано-Франківськ, Україна.

Гриб В. А. — д.мед. н., професор, завідувач кафедри неврології та нейрохірургії ІФНМУ, м. Івано-Франківськ, Україна.
Купновицька-Сабадош М. Ю. — к.мед. н., доц. кафедри неврології та нейрохірургії ІФНМУ, м. Івано-Франківськ, Україна.

Михалойко І. Я. — к.мед. н., асистент кафедри хірургії стоматологічного факультету ІФНМУ, м. Івано-Франківськ, Україна.

Михалойко І. С. — к.мед. н., асистент кафедри внутрішньої медицини № 1, клінічної імунології та алергології ІФНМУ, м. Івано-Франківськ, Україна.

Сведения об авторах

Михалойко О. Я. — к. м. н., доц. кафедры неврологии и нейрохирургии ИФНМУ, г. Ивано-Франковск, Украина.

Гриб В. А. — д. м. н., профессор, завкафедрой неврологии и нейрохирургии ИФНМУ, г. Ивано-Франковск, Украина.
Купновицка-Сабадош М. Ю. — к. м. н., доц. кафедры неврологии и нейрохирургии ИФНМУ, г. Ивано-Франковск, Украина.

Михалойко И. Я. — к. м. н., ассистент кафедры хирургии стоматологического факультета ИФНМУ, г. Ивано-Франковск, Украина.

Михалойко И. С. — к. м. н., ассистент кафедры внутренней медицины № 1, клинической иммунологии и аллергологии ИФНМУ, г. Ивано-Франковск, Украина.

Оригінальні дослідження

Information about the authors

Mykhaloiko O. Ya. — Ph. D., associate professor, Department of Neurology and Neurosurgery, IFNMU, Ivano-Frankivsk, Ukraine.

Gryb V. A. — M.D, professor, Chief of the Department of Neurology and Neurosurgery, IFNMU, Ivano-Frankivsk, Ukraine.

Kupnovytska- Sabadosh M. Yu. — Ph. D., associate professor, Department of Neurology and Neurosurgery, IFNMU, Ivano-Frankivsk, Ukraine.

Mykhaloiko I. Ya. — Ph. D., assistant, Department of Surgery Faculty of Dental, IFNMU, Ivano-Frankivsk, Ukraine.

Mykhaloiko I. S. — Ph. D., assistant, Department of Internal Medicine № 1, Clinical Immunology and Allergology, IFNMU, Ivano-Frankivsk, Ukraine.

Надійшла до редакції 18.02.2020

Рецензент — проф. Пашковський В.М.

© О.Я. Михалойко, В.А. Гриб, М.Ю. Купновицька-Сабодаш, І.Я. Михалойко, І.С. Михалойко, 2020
