

Мониторинг терапии ацетилсалициловой кислотой у пациентов с цереброваскулярной патологией

Танашян М.М., Раскуражев А.А., Корнилова А.А.*, Шабалина А.А.,
Абаимов Д.А., Наминов А.В.

Научный центр неврологии, Москва, Россия

Цель. Оценка различных способов определения эффективности терапии ацетилсалициловой кислотой (АСК) и аспиринорезистентности у пациентов с цереброваскулярными заболеваниями (ЦВЗ) в зависимости от наличия сахарного диабета 2 типа (СД2).

Материалы и методы. В проспективное исследование включены 78 пациентов с различными проявлениями ЦВЗ. Все пациенты получали 75 мг АСК. Наряду с комплексным клиническим обследованием проводилась лабораторная оценка функции тромбоцитов турбидиметрическим методом по G. Born на лазерном агрегометре, развернутый биохимический анализ крови (в том числе – с определением малой субъединицы липопротеинов низкой плотности [s-ЛПНП]), а также терапевтический лекарственный мониторинг (ТЛМ) ацетилсалициловой и салициловой кислот (СК) на газовом хроматомакс-спектрометре.

Результаты. Среди всех пациентов в 53% случаев отмечалось отсутствие или недостаточность влияния АСК на агрегацию тромбоцитов. Было выделено две подгруппы пациентов: с СД2 (n=40) и без СД2 (n=38). При оценке лабораторных параметров выявлены различия между группами по уровню триглицеридов, s-ЛПНП, глюкозы и гликированного гемоглобина ($p < 0,05$). Недостаточность влияния препарата на агрегационные характеристики тромбоцитов (агрегация) отмечалась у 65% больных с СД2 и у 38% без СД2. В группе пациентов с СД2 медиана концентрации АСК составила 0,01 [0; 0,32] мкг/мл, а СК – 0,20 [0; 0,39] мкг/мл, в то время как у пациентов без СД2 отмечались более высокие значения: АСК 0,29 [0,15; 0,55] мкг/мл, СК – 0,33 [0,05; 0,73] мкг/мл. Снижение концентрации АСК было ассоциировано с повышением уровня АДФ – индуцированной агрегации тромбоцитов. Выявлено значимое повышение уровней АДФ- и адреналин-индуцированной агрегации тромбоцитов при снижении концентрации АСК ($p=0,004$) и СК ($p=0,006$). Проведение ТЛМ продемонстрировало статистически значимое снижение уровня АСК при СД2 по сравнению с группой без СД2 ($p=0,025$).

Заключение. Мониторинг терапии АСК целесообразно проводить как с оценкой тромбоцитарной агрегации, так и с помощью ТЛМ. Подтверждена взаимосвязь уровня АСК и СК в плазме крови и функциональной активности тромбоцитов. Наличие СД2 ассоциировано с определяемым при ТЛМ снижением концентрации АСК и аспиринорезистентностью.

Ключевые слова: цереброваскулярные заболевания, аспиринорезистентность, терапевтический лекарственный мониторинг, ацетилсалициловая кислота.

Для цитирования: Танашян М.М., Раскуражев А.А., Корнилова А.А., Шабалина А.А., Абаимов Д.А., Наминов А.В. Мониторинг терапии ацетилсалициловой кислотой у пациентов с цереброваскулярной патологией. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2021;17(4): 537-543. DOI:10.20996/1819-6446-2021-08-15.

Monitoring of Aspirin Therapy in Patients with Cerebrovascular Pathology

Tanashyan M.M., Raskurazhev A.A., Kornilova A.A.*, Shabalina A.A., Abaimov D.A., Naminov A.V.
Research Center of Neurology, Moscow, Russia

Aim. Evaluation of various methods for determining the effectiveness of aspirin therapy and aspirin resistance in patients with cerebrovascular disease (CVD) depending on the presence of type 2 diabetes mellitus (T2DM).

Materials and methods. The prospective study included 78 patients with various manifestations of CVD. All patients received acetylsalicylic acid (ASA) 75 mg daily. Along with a comprehensive clinical examination, a laboratory assessment of platelet function with the usage of Born method with aggregometer, a detailed biochemical blood test (including the determination of the small subunit of low density lipoprotein [s-LDL]), as well as therapeutic drug monitoring of salicylates were performed on a gas chromatograph-mass spectrometer.

Results. In 53% of cases, the absence or insufficiency of the effect of ASA on platelet aggregation was noted. Two subgroups were separately identified: with T2DM; (n=40) and without T2DM (n=38). Insufficient effect of the drug on platelet aggregation characteristics were observed in 65% of patients with T2DM and in 38% without T2DM. The differences were revealed between the groups in triglycerides, s-LDL, glycemic and glycosylated hemoglobin ($p < 0.05$). In the group of patients with T2DM, the median ASA concentration was 0.01 [0; 0.32] $\mu\text{g/ml}$, and salicylic acid (SA) – 0.20 [0; 0.39] $\mu\text{g/ml}$, while in patients without T2DM higher values were noted: ASA 0.29 [0.15; 0.55] $\mu\text{g/ml}$, SA – 0.33 [0.05; 0.73] $\mu\text{g/ml}$. A decrease in the concentration of ASA was associated with an increase in the level of ADP-induced platelet aggregation. There was an increase in the levels of ADP- and adrenaline-induced platelet aggregation with a decrease in the concentration of ASA ($p=0.004$) and SA ($p=0.006$). Therapeutic drug monitoring revealed a more significant decrease in ASA level in T2DM than in the comparison group ($p=0.025$).

Conclusion. It is advisable to monitor aspirin therapy both with the assessment of platelet aggregation and with therapeutic drug monitoring. The relationship between the level of ASA and SA in the blood plasma and the functional activity of platelets was confirmed. The presence of T2DM is associated with a decrease in the concentration of ASA and aspirin resistance detected in therapeutic drug monitoring.

Key words: cerebrovascular disease, aspirin resistance, therapeutic drug monitoring, acetylsalicylic acid, cognitive impairment.

For citation: Tanashyan M.M., Raskurazhev A.A., Kornilova A.A., Shabalina A.A., Abaimov D.A., Naminov A.V. Monitoring of Aspirin Therapy in Patients with Cerebrovascular Pathology. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2021;17(4):537-543. DOI:10.20996/1819-6446-2021-08-15.

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): kornilovaa715@gmail.com

Received/Поступила: 29.04.2021

Accepted/Принята в печать: 08.07.2021

Введение

Согласно отчету Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) о состоянии здоровья в мире, увеличение продолжительности жизни сочетается с повышением общего уровня заболеваемости [1]. В этом процессе существенна доля хронических цереброваскулярных заболеваний (ЦВЗ), которые широко распространены и встречаются у более чем 70% лиц в возрасте 60 лет и старше [2]. Основными факторами риска ЦВЗ являются такие заболевания, как артериальная гипертония (АГ), атеросклероз, сахарный диабет 2 типа (СД2), ожирение, дислипидемия, пожилой возраст [2,3]. Базисным звеном терапии ЦВЗ является коррекция коморбидных состояний [3,4], а активное вмешательство в процессы тромбоцитарного гемостаза считается одним из основных методов лечения и профилактики церебральных сосудистых осложнений [5]. Клиническая эффективность самого известного (и исторически наиболее популярного) антиагрегантного средства – ацетилсалициловой кислоты (АСК) всесторонне исследована [6]. Успехи терапии препаратами АСК напрямую связаны с понятием «устойчивость к АСК» или «аспиринорезистентность». В настоящее время нет четко сформулированного определения и алгоритма диагностики данного феномена, а частота его встречаемости представлена в чрезвычайно широких пределах (от 2% до 43%) [7], что в первую очередь связано с вариативностью используемых методик. Согласно литературным данным, различают два основных типа устойчивости к АСК – истинный и ложный [8,9]. Необходимо отметить, что в предшествующие два десятилетия целый пласт исследовательских работ Научного центра неврологии был связан с раскрытием механизмов и путей преодоления аспиринорезистентности. В 2001 г. была разработана достаточно эффективная модель тромбоцитарной тест-системы с исследованием агрегационных характеристик для определения индивидуальной чувствительности пациента к воздействию препаратов в условиях *in vitro* [10]. Была продемонстрирована значимость полиморфизма A842G в гене циклооксигеназы-1 в качестве одной из возможных причин устойчивости к АСК, а также прогрессирования каротидного атеросклероза [11]. Разработан и метрологически валидирован хроматомасс-спектрометрический метод количественного определения салициловой кислоты (СК) и АСК в плазме крови человека [12]. Логичным продолжением общей концепции явилось изучение аспиринорезистентности с использованием различных, уже разработанных диагностических модальностей, в том числе, у пациентов с коморбидными состояниями (в частности, СД2). Известно, что при СД2 в результате дизгликемических состояний увеличивается агрегация тромбоцитов (АТ)

и окислительный стресс, которые связаны с дисфункцией тромбоцитов и сосудистыми осложнениями [13-16]. Другой важный аспект развития аспиринорезистентности при СД2 – это присутствие тех или иных когнитивных нарушений у данных пациентов, что приводит к худшему контролю своего самочувствия с нарушениями контроля гликемии и приема лекарств, в частности, АСК. Таким образом, для оптимизации режима дозирования АСК оправдано применение большинства базовых подходов из арсенала рациональной лекарственной терапии, а именно – получение максимального лечебного эффекта при минимальном побочном действии препарата. Вследствие этого возникла необходимость измерения параметров, которые смогут непосредственно повлиять на режим дозирования лекарственных препаратов, то есть, по сути, терапевтического лекарственного мониторинга (ТЛМ) АСК [16,17]. В настоящее время методики мониторинга проводимой терапии препаратами АСК основаны на определении уровня лабораторных параметров крови (в частности, агрегационные характеристики тромбоцитов), в то время как классический ТЛМ не получил широкого распространения ввиду сравнительной дороговизны и трудоемкости, несмотря на его актуальность и высокую информативность.

Цель исследования: оценить различные способы определения эффективности терапии АСК и аспиринорезистентности у пациентов с ЦВЗ в зависимости от наличия СД2.

Материал и методы

В настоящее проспективное исследование было включено 78 пациентов с ЦВЗ в возрасте 57-75 (средний возраст $66 \pm 6,2$) лет. Критерий включения: использование препаратов АСК минимум за 14 дней до начала исследования. Критерием исключения стал перенесенный инсульт в анамнезе. С учетом важной патогенетической роли СД2 в формировании синдрома аспиринорезистентности было решено отдельно рассмотреть пациентов в зависимости от наличия СД2: пациенты с ЦВЗ и СД2 ($n=40$) или с ЦВЗ без СД2 ($n=40$). Диагноз СД был установлен по диагностическим критериям СД и других нарушений гликемии (ВОЗ, 1999-2013). Длительность СД2 в группе ЦВЗ с СД2 составила $10,4 \pm 2,8$ лет. Было запланировано 3 визита в рамках исследования – день включения в исследование (визит 1), 10-е сут от начала приема АСК (визит 2) и через 12 мес (визит 3).

Все пациенты ежедневно получали таблетки, покрытые пленочной оболочкой, содержащие АСК 75 мг и магния гидроксид 15,2 мг. Больные СД2 находились на комбинированной пероральной сахароснижающей терапии, а некоторые – на инсулинотерапии. При наличии АГ проводилась антигипертензивная те-

рапия (исключались препараты, обладавшие потенциально антиагрегантным эффектом).

Лабораторные исследования включали: анализ агрегации тромбоцитов, индуцированной АДФ (АДФ-АТ) и адреналином (Адр-АТ), определение индивидуальной чувствительности к АСК (АСК-АТ), уровень фибриногена, определение липидного профиля, в том числе – гиператерогенной субъединицы липопротеинов низкой плотности (s-ЛПНП), определение углеводного профиля (уровень гликемии и гликированного гемоглобина [HbA_{1c}]). Количественное измерение уровня агрегации тромбоцитов проводилось турбидиметрическим методом по G. Vorn на лазерном агрегометре (Biola Ltd., Россия) [18]. Как эффективное ингибирование АТ под действием препарата в исследованиях *in vitro* принимали снижение АТ относительно базового уровня на 50% и более [19].

Другие варианты изменения АТ относительно базового уровня после инкубации свидетельствовали о наличии лабораторной фармакорезистентности. Все биохимические показатели определяли на автоматическом биохимическом анализаторе Konelab 301 (Финляндия) с использованием наборов реагентов фирмы Randox (Великобритания). Уровень глюкозы определяли гексокиназным методом, HbA_{1c} – иммунотурбидиметрическим методом. Фармакокинетическая оценка содержания АСК и СК (мкг/мл) в плазме крови проводилась на 2-м визите после десятидневной терапии АСК (75 мг/сут) [12] на газовом хроматомасс-спектрометре Agilent 5975/6850 (США). Для проведения фармакокинетического исследования салицилатов отбор проб осуществлялся через 0,5 часа после приема препарата, что соответствует концентрационному максимуму АСК согласно литературным данным. Определялась минимальная равновесная концентрация АСК и СК. Необходимость выявления СК обусловлена тем, что для расчета метаболического индекса имеется необходимость мониторинга не только вещества, но и метаболита. Кроме того, определение СК необходимо для оценки индивидуальных особенностей метаболизма, поскольку молекула АСК представляет собой нестабильное соединение.

Исследование было одобрено локальным этическим комитетом (ЛЭК№1-1/19 от 23.01.2019). У всех пациентов было получено информированное согласие.

Статистическая обработка проведена с использованием программ SPSS Statistics (IBM, США) и программной среды R (версия 4.0.5). Описательная статистика для категориальных и порядковых переменных представлена как частота и доля (%) встречаемости. Для сравнения групп использовался непараметрический тест Манна-Уитни. Во всех случаях использовали двусторонние варианты статистических критериев. Нулевую гипотезу отвергали при $p < 0,05$. Для оценки связи

между количественными данными, распределение которых отличалось от нормального, проводился расчет коэффициента ранговой корреляции Спирмена (Rs). Значения коэффициента корреляции интерпретировались в соответствии со шкалой Чеддока.

Результаты

При сравнении изучаемых групп было отмечено преобладание АГ 2-3 степени у пациентов с нарушением углеводного обмена (40% против 14%; табл. 1). Распространенность ожирения была сравнительно высокой в группе с СД2, соответственно, в этой же группе была выше и медиана индекса массы тела. Неврологическая симптоматика в основном проявлялась относительно неспецифическими жалобами: головокружение, головная боль, неустойчивость при ходьбе, и чаще наблюдалась в группе пациентов с СД2. Среди неврологических синдромов значимые отличия между группами наблюдались в наличии вестибуломожжечкового синдрома: 92,5% против 78,9% ($p=0,004$), а в отношении цефалгического, пирамидного синдромов различия не отмечалось ($p > 0,05$). Ожидаемо выше была частота жалоб на жжение в ногах в группе пациентов с нарушением углеводного обмена, связанная с проявлениями диабетической полинейропатии.

При оценке лабораторных параметров выявлены различия между первой и второй группой по таким показателям, как уровень триглицеридов, s-ЛПНП, уровень гликемии и гликированного гемоглобина (табл. 2).

Учитывая основную цель проводимого исследования, значительное внимание было уделено рассмотрению агрегационных характеристик тромбоцитов в динамике. На визите 1 (без приема препаратов АСК)

Table 1. Characteristics of the examined patients

Таблица 1. Характеристика обследованных пациентов

Параметр	ЦВЗ с СД2 (n=40)	ЦВЗ без СД2 (n=38)	p
АГ 1 степени, n (%)	9 (23)	8 (21)	0,89
АГ 2 степени, n (%)	15 (36)	24 (64)	0,069
АГ 3 степени, n (%)	16 (40)	6 (14)	<0,001
Достижение целевого уровня АД, n (%)	28 (70)	33 (86)	0,09
ИБС, n (%)	25 (62)	20 (52)	0,37
Ожирение, n (%)	24 (61)	20 (53)	0,47
ИМТ, кг/м ²	31,5 [29,0;35,5]	27,75 [22,3;33,2]	0,001
Головокружение, n (%)	22 (55)	32 (84,2)	0,01
Прием статинов, n (%)	36 (90)	29 (75)	0,17
Данные представлены в виде Me [25%;75%] если не указано иное			
ЦВЗ – цереброваскулярные заболевания, СД2 – сахарный диабет 2 типа, АГ – артериальная гипертония, АД – артериальное давление, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ИМТ – индекс массы тела			

Table 2. Laboratory data of the examined patients
Таблица 2. Лабораторные данные обследованных пациентов

Показатель	ЦВЗ с СД2 (n=40)	ЦВЗ без СД2 (n=38)	p
ОХС, ммоль/л	5,7 [2,8;9,5]	5,5 [3,3;8]	0,402
сЛПНП, мг/дл	43,2 [11,5;60,4]	27 [10,8;44,3]	<0,001
ТГ, ммоль/л	1,41 [0,82;2,23]	1,05 [0,42;2,65]	0,006
ЛПВП, ммоль/л	1,6 [0,38;4,4]	1,86 [0,45;3,99]	0,431
ЛПНП, ммоль/л	1,68 [0,76;3,14]	1,5 [0,45;3,4]	0,344
Глюкоза, ммоль/л	7,1 [6,1;8,0]	5,7 [5,3;5,9]	<0,001
HbA _{1c} , %	6,5 [4,5;10]	4,7 [4,5;9]	<0,001

Данные представлены в виде Ме [25%; 75%]
ЦВЗ – цереброваскулярные заболевания, СД2 – сахарный диабет 2 типа, ОХС – общий холестерин, сЛПНП – малые частицы липопротеинов низкой плотности, ЛПНП – липопротеины низкой плотности, ЛПВП – липопротеины высокой плотности, HbA_{1c} – гликированный гемоглобин

отмечалась тенденция к гиперагрегации в группе пациентов с СД2 при нормальных показателях АТ у пациентов без СД2.

На основании оценки показателей АТ через 10 дней (визит 2) определена группа пациентов со снижением/отсутствием чувствительности к АСК. Как отмечено выше, выявлено, что среди всех обследованных пациентов в 53% случаев отмечается отсутствие или недостаточность влияния препарата на АДФ-АТ и Адр-АТ на фоне приема АСК в течение 10 дней (т.е. менее чем 50% от исходного уровня), в группе больных с СД2 – у 65% пациентов, во второй группе – у 38%. Оценка влияния АСК in vitro на АТ показала в целом недостаточно эффективное ингибирование АДФ-АТ. При рассмотрении влияния АСК на индивидуальную

чувствительность тромбоцитов выявлено, что у 9 (25%) пациентов без СД2 отмечена инвертная реакция, в то время как при ЦВЗ в сочетании с СД2 наблюдалось большее количество пациентов с инвертной реакцией – 24 (60%). Все это свидетельствует о том, что среди пациентов с ЦВЗ в сочетании с СД2 чаще выявляется лабораторная аспиринорезистентность.

В то же время у пациентов с ЦВЗ без СД2 на визите 2 отмечались более высокие концентрации СК и АСК (рис. 1).

Для установления возможного взаимовлияния лабораторных и клинических показателей был проведен корреляционный анализ с использованием коэффициента корреляции Спирмена. Обнаружено, что у пациентов с СД2 уровень гликемии значимо коррелировал с АДФ-АТ и с уровнем сЛПНП ($r_s=0,450$, $p=0,007$ и $r_s=0,528$, $p=0,001$ соответственно), а уровень гликированного гемоглобина коррелировал с уровнем сЛПНП ($r_s=0,627$, $p<0,001$). Установлена прямая зависимость нарастания уровня фибриногена с уменьшением концентрации АСК ($r_s=-0,419$, $p=0,009$) и СК ($r_s=-0,532$, $p=0,001$). Выявлена корреляция повышения уровня Адр-АТ со снижением концентрации АСК ($r_s=-0,475$, $p=0,004$), а также отрицательная взаимосвязь между уровнями СК и АДФ-АТ ($r_s=-0,456$, $p=0,006$). Кроме того, отмечена обратная корреляция между наличием СД2 и уровнем АСК ($r_s=-0,278$, $p=0,025$), а также между концентрацией салицилатов (АСК и СК) и уровнем гликированного гемоглобина ($r_s=-0,327$, $p=0,046$ и $r_s=-0,531$, $p=0,012$ соответственно).

У пациентов с СД2 за время наблюдения отмечено 9 случаев отсутствия АСК и СК в крови по сравнению с

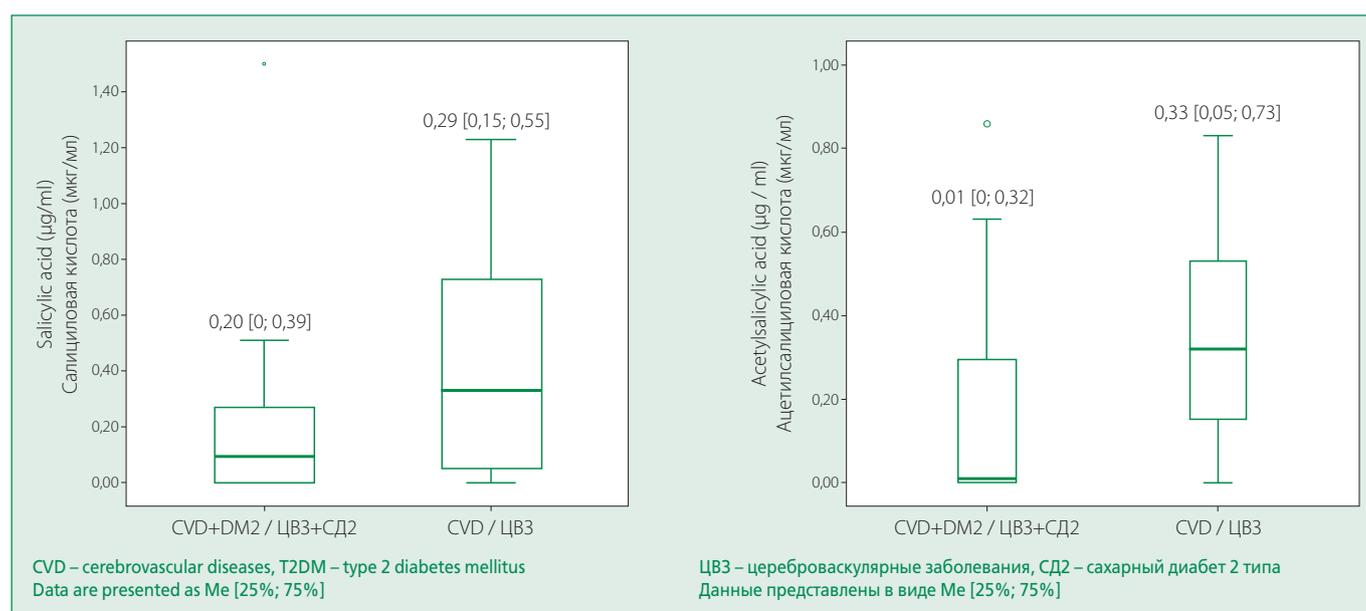


Figure 1. Concentration of salicylic and acetylsalicylic acid in the study groups (visit 2)

Рисунок 1. Концентрация СК и АСК в изучаемых группах (визит 2)

1 случае в группе без СД2. При анализе концентрации фибриногена и данных агрегометрии выявлено, что у пациентов с СД2 отмечался более высокий уровень АТ и концентрации фибриногена. Таким пациентам проведено увеличение дозировки АСК до 100 мг/сут и рекомендовано динамическое наблюдение. После увеличения дозировки проведенная оценка влияния АСК *in vitro* показала, что при использовании обоих индукторов произошло эффективное ингибирование АТ на $39 \pm 5,31\%$ (для АДФ-АТ) и $41 \pm 4,75\%$ (для Адр-АТ). За весь период наблюдения, который составил в среднем 12 ± 2 мес, у обследованных пациентов произошло 19 (25,8%) сосудистых событий, не приведших к смерти, и большинство из них (76%) ишемическими инсультами, 17% были связаны с ИБС и 7% – с другими причинами. Среди пациентов с СД2 нарушение мозгового кровообращения перенесли 14 (36,7%) человек, среди пациентов без СД2 – 5 (14,3%) пациентов. Пациенты с устойчивостью к АСК чаще переносили ишемические инсульты, чем пациенты, ответившие на терапию АСК (ОШ 2,92; 95% ДИ: 1,29-6,63; $p=0,01$).

У 50 пациентов (24 с СД2 и 26 без СД2) проведено лабораторное определение агрегации тромбоцитов через 12 мес (визит 3; рис. 2).

Обсуждение

Антитромбоцитарная терапия является одним из краеугольных камней современной терапии и профилактики ишемических ЦВЗ. С учетом результатов эпидемиологических исследований о распространенности нарушений мозгового кровообращения препараты АСК являются одними из наиболее часто назначаемых антиагрегантных препаратов, что делает чрезвычайно актуальной проблему резистентности к этой группе лекарственных средств. Несмотря на достаточно противоречивые данные о «золотом» стандарте диагностики нечувствительности к АСК, в мировом научном сообществе эта тематика обсуждается все чаще, причем, как в контексте вторичной, так и первичной профилактики сосудистых событий [11-17].

В проведенном нами исследовании возможной причиной недостаточной эффективности препаратов АСК могло явиться наличие СД2 в качестве сопутствующего заболевания, что согласуется с данными литературы [13-16]. Обнаружена сильная корреляционная связь между степенью АТ и клиническими параметрами, ассоциированными с наличием СД2, связь с гипергликемией и повышенным уровнем в крови проатерогенной частицы s-ЛПНП. Впервые продемонстрирована связь между АТ и s-ЛПНП, а также уровнем салицилатов в крови. Опосредованное АСК неспецифическое ацетилирование может конкурировать с ферментативными модификациями, такими

как гликозилирование белка и окислительное повреждение из-за производства свободных радикалов [17]. Raven E. и соавт. была обнаружена связь между гликемическими колебаниями, которые могут иметь неблагоприятное влияние на эндотелий сосудов [20]. Winocour P.D. и соавт. [21] продемонстрировали, что ускоренное обновление пула тромбоцитов при СД2 связано с их активацией наряду с изменением стенок сосудов, что было подтверждено и в других исследованиях [17]. При оценке ассоциации показателей с клиническими и лабораторными параметрами по результатам ТЛМ салицилатов впервые продемонстрирована связь концентрации метаболитов с показателями липидного и углеводного обмена. Это позволяет предположить потенциальную роль коррекции данных показателей в формировании более адекватного ответа

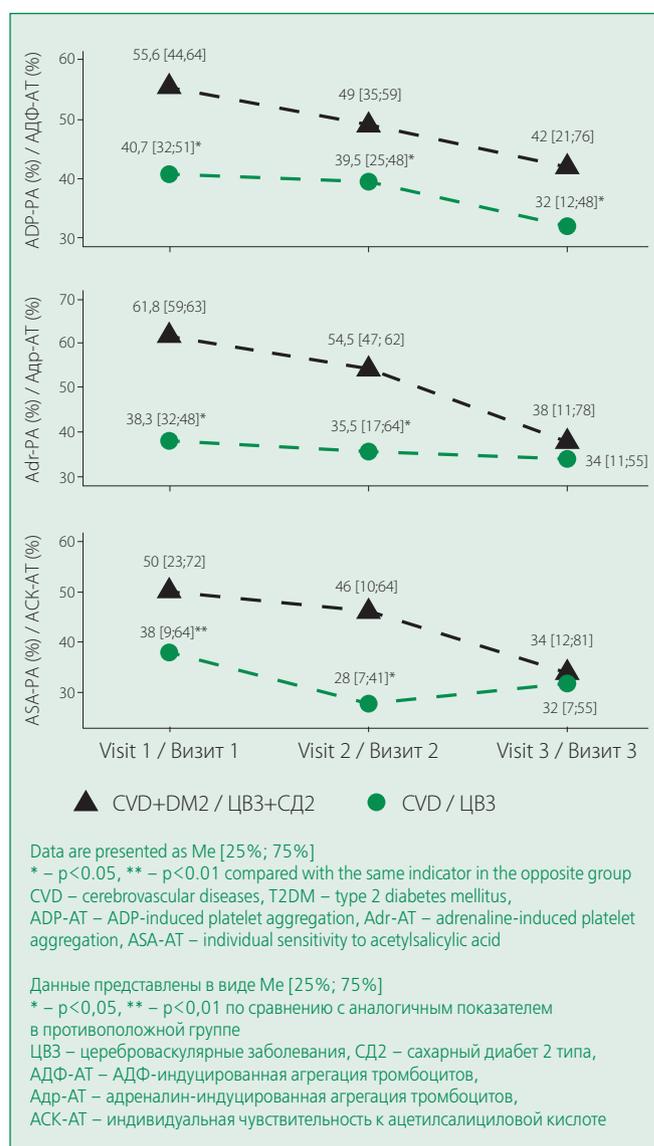


Figure 2. Changes in platelet aggregation indicators in the studied groups

Рисунок 2. Динамика показателей агрегации тромбоцитов в изучаемых группах

на лечение препаратами АСК. Мониторирование концентрации салицилатов представляет собой перспективную методику, особенно, в эпоху персонализированной профилактики, а также позволяет исключить факт прекращения приема препарата.

Нами обнаружено, что в некоторых случаях отсутствия АСК и ее метаболита СК в крови отмечалось изменение ряда лабораторных параметров (АТ, фибриногена как основного провоспалительного маркера).

Применение ТЛМ особенно актуально при подозрении на возможные межлекарственные взаимодействия для исключения недостаточной приверженности к лечению и при наличии риска кровотечений [22]. Учитывая, что применение АСК считается базовой терапией ЦВЗ, и эффективность данного препарата представляет собой основу успешной профилактики, комбинация одновременной оценки функций тромбоцитов и непосредственного мониторинга концентраций салицилатов в крови у пациентов является наиболее перспективным подходом в эпоху персонализированной лекарственной терапии.

Ограничения исследования: при интерпретации данных ТЛМ следует учитывать имевшиеся сложности с контролем приверженности пациентов лечению, а также сроков их визитов за время исследования, что могло оказать влияние на полученные результаты.

Заключение

Среди причин устойчивости к препаратам АСК у пациентов с ЦВЗ следует учитывать сопутствующие заболевания, ассоциированные с прокоагулянтным состоянием крови, такие как СД2. Наличие аспиринорезистентности ассоциировано с высокой активностью тромбоцитов (при оценке АДФ-АТ). Продемонстрирована связь между наличием СД2 и уровнем АСК, а также отрицательная корреляция между уровнем салицилатов, гликированного гемоглобина и фибриногена. Установлена выраженная отрицательная взаимосвязь между концентрацией АСК и Адр-АТ, а также между СК и АДФ-АТ. Определение АТ может явиться первым этапом диагностического алгоритма определения устойчивости к АСК у пациентов с ЦВЗ. ТЛМ салицилатов и АСК играет роль в идентификации возможных причин аспиринорезистентности в условиях мультимодального лабораторного подхода, однако значение методики в рутинной клинической практике нуждается в дальнейшем изучении.

Отношения и Деятельность: нет.

Relationships and Activities: none.

Финансирование: Исследование проведено при поддержке Научного центра неврологии.

Funding: The study was performed with the support of the Research Center of Neurology.

References / Литература

1. World health statistics 2020: monitoring health for the SDGs, sustainable development goals. Geneva: World Health Organization; 2020.
2. de Havenon A, Meyer C, McNally JS, et al. Subclinical Cerebrovascular Disease: Epidemiology and Treatment. *Curr Atheroscler Rep.* 2019;21(10):39. DOI:10.1007/s11883-019-0799-1.
3. Godin O, Tzourio C, Maillard P, et al. Antihypertensive treatment and change in blood pressure are associated with the progression of white matter lesion volumes: the Three-City (3C)-Dijon Magnetic Resonance Imaging Study. *Circulation.* 2011;123(3):266-73. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.110.961052.
4. de Havenon A, Majersik JJ, Tirschwell DL, McNally JS et al. Blood pressure, glycemic control, and white matter hyperintensity progression in type 2 diabetics. *Neurology.* 2019;92(11):e1168-75. DOI:10.1212/WNL.0000000000007093.
5. Suslina, ZA, Tanashyan, MM, Domashenko MA. Individual antiaggregant treatment of patients with cerebrovascular disorders. *Clinical Pharmacology and Therapy.* 2011;20(5):70-4 (In Russ.) [Суслина З.А., Танашян М. М., Домашенко М. А. Индивидуализация антиагрегантной терапии у пациентов с цереброваскулярными заболеваниями. *Клиническая Фармакология и Терапия.* 2011;20(5):70-4].
6. Zhao B, Wu Q, Wang L, et al. Pros and Cons of Aspirin for the Primary Prevention of Cardiovascular Events: A Secondary Study of Trial Sequential Analysis. *Front Pharmacol.* 2021;11:592116. DOI:10.3389/fphar.2020.592116.
7. Bowman L, Mafham M, Stevens W, et al.; ASCEND Study Collaborative Group. ASCEND: A Study of Cardiovascular Events in Diabetes: Characteristics of a randomized trial of aspirin and of omega-3 fatty acid supplementation in 15,480 people with diabetes. *Am Heart J.* 2018;198:135-44. DOI:10.1016/j.ahj.2017.12.006.
8. Tanashyan MM, Domashenko MA, Raskurazhev AA. Aspirin Resistance: Clinical and Molecular Genetic Evaluation Techniques. *Human Physiology.* 2017;43:904-9. DOI:10.1134/S0362119717080126.
9. Hankey GJ, Eikelboom JW. Aspirin resistance. *Lancet.* 2006;367(9510):606-17. DOI:10.1016/S0140-6736(06)68040-9.
10. Ionova VG, Suslina ZA, Demina EG. A method for studying the antiaggregatory action of drugs by determining platelet aggregation in vitro. Patent No. 2188419 [Ионова В.Г., Суслина З.А., Демина Е.Г. Способ исследования антиагрегационного действия препаратов с помощью определения агрегации тромбоцитов in vitro. Патент на изобретение № 2188419]
11. Raskurazhev A.A., Khamidova Z.M., Shabalina A.A. et al. Genetic markers of aspirin-sensitivity in patients with cerebrovascular disease. *European Stroke Conference. 23rd Conference, Nice, France, May 6-9, 2014: Abstract e-Book. Verebrovasc. Dis.* 2014;37(Suppl. 1):1-2. DOI:10.1159/000362854.
12. Method for quantitative determination of salicylates in blood plasma. RF patent No. RU2622 996 dated 06.21.2017 [cited on 03.20.2021]. Available at: https://i.moscow/patents/RU2622996C1_20170621 (In Russ.) [Способ количественного определения салицилатов в плазме крови. Патент РФ № RU2622 996 от 21.06.2017 [цитировано 20.03.2021]. Доступно на: https://i.moscow/patents/RU2622996C1_20170621].
13. Dedov II, Tkachuk VA, Gusev NB, et al. Type 2 diabetes and metabolic syndrome: identification of the molecular mechanisms, key signaling pathways and transcription factors aimed to reveal new therapeutical targets. *Diabetes Mellitus.* 2018;21(5):364-75 [Дедов И.И., Ткачук В.А., Гусев Н.Б., и др. Сахарный диабет 2 типа и метаболический синдром: молекулярные механизмы, ключевые сигнальные пути и определение биомаркеров для новых лекарственных средств. *Сахарный Диабет.* 2018;21(5):364-75]. DOI:10.14341/DM9730.
14. Dugani S, Ames JM, Manson JE, et al. Weighing the Anti-Ischemic Benefits and Bleeding Risks from Aspirin Therapy: A Rational Approach. *Curr Atheroscler Rep.* 2018;20(3):15. DOI:10.1007/s11883-018-0717-y.
15. Neergaard-Petersen S, Hvas AM, Grove EL, et al. The Influence of Haemoglobin A1c Levels on Platelet Aggregation and Platelet Turnover in Patients with Coronary Artery Disease Treated with Aspirin. *PLoS One.* 2015;10(7):e0132629. DOI:10.1371/journal.pone.0132629.
16. Miroshnichenko II. Rational dosing and monitoring of drugs. Moscow: Medical Information Agency; 2011 (In Russ.) [Мирошниченко И.И. Рациональное дозирование и мониторинг лекарственных средств. М.: Медицинское Информационное Агентство; 2011].
17. Orme R, Judge HM, Storey RF. Monitoring Antiplatelet Therapy. *Semin Thromb Hemost.* 2017;43(3):311-9. DOI:10.1055/s-0036-1597298.
18. Born GV. Aggregation of blood platelets by adenosine diphosphate and its reversal. *Nature.* 1962;194:927-9. DOI:10.1038/194927b0.
19. Method for resistance to antiplatelet drugs determination in patients with progressive cerebral atherosclerosis. RF patent No. RU 2478965 C1, 10.04.2013. from 24.02.2012 [cited by Mar 20, 2021]. Available from: <http://www.freepatent.ru/patents/2478965> (In Russ.) [Способ выявления резистентности к антиагрегантным препаратам у больных с прогрессирующим церебральным атеросклерозом. Патент РФ 2478965 C1, 10.04.2013. Заявка № 2012106483/15 от 24.02.2012] [цитировано 03.20.2021]. Доступно на: <http://www.freepatent.ru/patents/2478965>].
20. Paven E, Dillinger JG, Bal DitSollier C, et al. Determinants of aspirin resistance in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Metab.* 2020;46(5):370-6. DOI:10.1016/j.diabet.2019.11.002.
21. Winocour PD, Kinlough-Rathbone RL, Mustard JF. Platelet survival in rats with spontaneous diabetes mellitus. *J Lab Clin Med.* 1987;109(4):464-8. PMID: 3819581.
22. Antovic JP, Skeppholm M, Eintrei J, et al. Evaluation of coagulation assays versus LC-MS/MS for determinations of dabigatran concentrations in plasma. *Eur J Clin Pharmacol.* 2013;69(11):1875-81. DOI:10.1007/s00228-013-1550-4.

About the Authors/Сведения об Авторах:

Танашян Маринэ Мовсесовна [Marine M. Tanashyan]

ORCID 0000-0002-5883-8119

Раскуражев Антон Алексеевич [Anton A. Raskurazhev]

ORCID 0000-0003-0522-767X

Корнилова Анастасия Александровна [Anastasia A. Kornilova]

ORCID 0000-0002-7688-3669

Шабалина Алла Анатольевна [Alla A. Shabalina]

ORCID 0000-0001-9604-7775

Абаимов Денис Александрович [Denis A. Abaimov]

ORCID 0000-0001-6888-3223

Наминов Александр Владимирович [Aleksandr V. Naminov]

ORCID 0000-0003-3394-8976