

Ūminių smegenų kraujotakos sutrikimų įtaka trombocitų agregacijos intensyvumui

Zita Sabaliauskienė, Pranas Grybauskas¹, Virginija Gaigalaitė², Julius Ptašekas³

Vilniaus Greitosios pagalbos universitetinė ligoninė, ¹Kauno medicinos universiteto Kardiologijos institutas, ²Vilniaus universiteto Medicinos fakultetas, ³UAB „Diagnosticinės sistemos“

Raktažodžiai: galvos smegenų insultas, trombocitų agregacija, aspirinas.

Santrauka. Tyrimo tikslas. Nustatyti trombocitų funkcijos pokyčius, kurie pasireiškia trombocitų agregacijos intensyvumo nuokrypiais, sergančiųjų ūminiais galvos smegenų kraujotakos sutrikimais (išeminis insultas, praeinantis smegenų išemijos priepuolis) bei įvertinti aspirino poveikį trombocitų agregacijai, priklausomai nuo kraujotakos sutrikimų laipsnio, ligonių lyties, palyginti rastus pokyčius su sveikų tiriamųjų analogiškais rodikliais.

Medžiaga ir metodai. Ištirti 50 ligonių nuo 33 iki 98 metų (amžiaus vidurkis – 63,7±2,1 metų, vyrų – 20, moterų – 30), sergantys galvos kraujagyslių liga (18 sergančiųjų praeinančiu smegenų išemijos priepuoliu, 32 – išeminiu insultu). Diagnozė patvirtinta kompiuterinio tomografo ir kitų klinikinių tyrimų duomenimis. Įvertinta trombocitų agregacija, sužadinta adenozino difosfatu, adrenalinu ir kolagenu, trombocitų turtingoje plazmoje. Aspirino profilaktinėmis dozėmis (100–150 mg/d.) nevartojo 38, o vartojo 12 ligonių. Kontrolinę grupę sudarė 25 sąlyginai sveiki asmenys (31–64 metų, amžiaus vidurkis – 45,4±1,9 metų, 17 vyrų ir 8 moterų).

Rezultatai. Padidėjusi trombocitų agregacija su visais induktoriais statistiškai reikšmingai buvo dažnesnė insultų grupėje. Trombocitų reakcija į kolageną buvo ryškesnė. Aspirinas, nors ir slopino agregaciją, bet neapsaugojo nuo išeminio insulto. Didesnis trombocitų funkcijos suaktyvėjimas išeminio insulto metu nustatytas vyrų plazmoje.

Išvados. Trombocitų agregacija trombocitų turtingoje plazmoje ūminiu laikotarpiu statistiškai reikšmingai padidėja sergančiųjų insultu kraujo plazmoje nepriklausomai nuo ligos sunkumo. Daliai ligonių, vartojusių rekomendacijose nurodytą profilaktinę aspirino dozę, išsivystė išeminis insultas. Aspirinas stipriau veikė moterų nei vyrų trombocitus, vyrų trombocitai, atvirkščiai – reagavo padidintu virš normos atsaku.

Ivadas

Sparčiai besivystančių informacinių technologijų, medicinos, farmacijos pasiekimų amžiuje insultas išlieka vis dar labai aktuali medicininis ir ekonominis požiūriu problema. Pastaraisiais dešimtmečiais išaiškinti įvairūs šios ligos pasireiškimo mechanizmai, rizikos veiksniai ir gydymo taktika. Didelis mirtingumas, sunkus neįgalumas, darbingumo bei gyvenimo kokybės sumažėjimas verčia vis daugiau dėmesio skirti galvos smegenų insulto (GSI) profilaktikai, gydymui, laboratoriniams tyrimams ir jų interpretacijai.

Ūminių galvos kraujotakos sutrikimų vyraujanti priežastis yra kraujagyslių aterosklerozė ar tromboembolija. Aterosklerozės pasireiškimo ir progresavimo procese bei tromboformavimosi metu, kai sukeliamą tromboembolija (ypač kardialinės kilmės), labai didelę įtaką turi trombocitai. Jų sąlygota pirminė hemostazė tais atvejais – tai yra procesas, kurio slopi-

nimas vaistais gali padėti išvengti patofiziologinių ir klinikinių pasekmių. Trombocitų aktyvacija, po to trombocitinio trombo susidarymas sustiprėja, kai yra endotelio pažeidimas. Su nepažeistu kraujagyslių endotelium trombocitai nesąveikauja, tačiau, atsiradus pažeidimui, jie prilimpa prie endotelio ir negrįžtamai agregavęsi suformuoja trombocitinį kamštį, kuris sutrikdo kraujotaką. Šio proceso slopinimui vartojami antitrombocitiniai medikamentai (antiagregantai). Šio tyrimo tikslas – ištirti trombocitų funkcijos pokyčius, nustatyti trombocitų agregaciją, indukuotą įvairiais agregantais, ligonių, sergančių išeminiu insultu, vartojusių ar nevartojusių acetilsalicilinę rūgštį (aspiriną, ASR).

Tirtųjų kontingentas ir tyrimo metodai

Ištyrėme 50 ligonių, kurie skubos tvarka pateko į Vilniaus greitosios pagalbos universitetinės ligoninės

(VGPUL) Priėmimo skyrių dėl ūminio galvos smegenų kraujotakos sutrikimo. Tiriamuosius suskirstėme į dvi grupes. Pirmąją grupę sudarė 18 ligonių, kuriems nustatytas praeinantis smegenų išemijos priepuolis (PSIP). Antrojoje grupėje buvo 32 ligoniai, patyrę išeminį insultą. Ligonų amžius svyravo nuo 33 iki 98 metų (amžiaus vidurkis – 63,7±2,1 metų). Iš jų vyrų buvo 20 (40 proc.), moterų – 30 (60 proc.). Kontrolinę grupę sudarė 25 sąlyginai sveiki žmonės nuo 31 iki 64 metų (amžiaus vidurkis – 45,4±1,9 metų). Iš jų buvo 17 (68 proc.) vyrų ir 8 (32 proc.) moterys.

Ligos diagnozei patvirtinti visiems pacientams buvo atlikta galvos kompiuterinė tomografija, dvigubas galvos magistralinių arterijų skenavimas, elektrokardiograma, įprastiniai kraujo tyrimai.

Trombocitų agregacijai nustatyti nedelsiant imama kraujo, t. y. iki gydymo pradžios. Pacientai ar jų artimieji buvo apklausti, ar ligonis vartojo aspiriną, kojomis dozėmis. Ligoniai, kurie nuolat vartojo kitus nesteroidinius priešuždegiminius preparatus bei anti-koaguliantus, į tyrimą neįtraukti.

Kraujo trombocitų agregacijai tirti buvo imama iš dilbio venos į 5 ml vakuuminius mėgintuvėlius (Na₃ citr. buffered 9NC Venoject VT-050SBCS, Italy) su 3,8 proc. natrio citratu. Trombocitų turtingą plazmą (PRP) gavome centrifuguojant kraują 1000 aps/min. (111×g), 15 min. kambario temperatūroje. Betrombo-

citinę plazmą (PPP) ruošėme centrifuguodami trombocitų turtingą plazmą 3000 aps/min. (1006×g) 30 min. Laikas nuo kraujo paėmimo iki agregacijos analizės ne daugiau 60 min.

Trombocitų agregaciją PRP plazmoje tyrėme specialiu trombocitų agregometru (Chrono-Log, JAV) standartiniu Borno metodu (1), kuris pagrįstas trombocitinės plazmos optinio tankio pokyčiu agregacijos metu, apskaičiuotu santykiniais procentais. Agregacijai sužadinti naudojome adenosino difosfatą (ADP, 3,8 μmol/l) (Chrono-log P/N 384), adrenalina (ADR, 4,5 μmol/l) ir kolageną (KOL, 1 μmol/l) (Chrono-log P/N 385). Spontaninei agregacijai (SP) registruoti nenaudojome jokio agregacijos induktoriaus. Kiekvieno ligonio trombocitų agregacijos statistiškai reikšmingi intensyvumo pokyčiai buvo vertinami pagal jų kryptį normos atžvilgiu. Duomenys apdoroti statistiškai naudojant kompiuterinę statistinę programą „SSPS-13 for Windows“.

Rezultatai

Ligonų (PSIP, insultas) ir kontrolinės grupės asmenų trombocitų agregacijos tyrimų duomenys pateikiami 1–3 lentelėse.

Adenosino difosfato (ADP), adrenalino (ADR) ar kolageno (KOL) sukelta agregacija kontrolinių asmenų plazmoje patvirtino normalias jos reikšmes, t. y.

1 lentelė. Trombocitų agregacijos, indukuotos adenosino difosfatu (ADP), intensyvumas sveikų asmenų ir ligonių plazmoje (PRP)

ADP, agregacijos proc.	Kontrolinė grupė, agregacijos proc. (n=25)	PSIP, agregacijos proc. (n=18)	Insultas, agregacijos proc. (n=32)
≤85	25 (100)*	17 (94,4)	26 (81,2)*
>85	0 (0)	1 (5,6)	6 (18,8)

n – tirtų asmenų skaičius, ADP – adenosino difosfatas;

*p<0,05, skirtumas tarp kontrolinės grupės ir PSIP, tarp PSIP ir insulto statistiškai nereikšmingas, p>0,05, bet p<0,05, jei lyginama kontrolinė grupė su (PSIP+insultas).

2 lentelė. Trombocitų agregacijos, indukuotos adrenalinu (ADR), intensyvumas sveikų asmenų ir ligonių plazmoje (PRP)

ADR, agregacijos proc.	Kontrolinė grupė, agregacijos proc. (n=25)	PSIP, agregacijos proc. (n=18)	Insultas, agregacijos proc. (n=32)
≤85	25 (100)	16 (88,9)	28 (87,5)
>85	0 (0)	2 (11,1)	4 (12,5)

n – tirtų asmenų skaičius, ADR – adrenalinas;

p>0,05 lyginant kontrolinę grupę su PSIP, kontrolinę su insultu ir insultą su PSIP bei kontrolinę grupę su ligoniais (PSIP+insultas).

3 lentelė. Trombocitų agregacijos, indukuotos kolagenu (KOL), intensyvumas sveikų ir ligonių plazmoje (PRP)

KOL, agregacijos proc.	Kontrolinė grupė, agregacijos proc. (n=25)	PSIP, agregacijos proc. (n=18)	Insultas, agregacijos proc. (n=32)
≤85	25 (100)*	15 (83,3)	25 (78,1)*
>85	0 (0)	3 (16,7)	7 (21,9)

n – tirtų asmenų skaičius, KOL – kolagenas;

* p<0,05 lyginant kontrolinę grupę su PSIP,

* p<0,05 lyginant kontrolinę grupę su insultu; p>0,05 lyginant PSIP su insultu.

agregacijos intensyvumas neviršijo 65–85 proc. ribos.

Tiriant ligonių plazmą, išryškėjo kai kurie trombocitų atsako į agregatus skirtumai priklausomai nuo patirtų smegenų kraujotakos sutrikimų. PSIP ir insulto grupėse rasta reikšmingai mažiau normalios agregacijos intensyvumo atvejų indukuojant agregaciją ADP (p<0,05) ir KOL (p<0,05), o adrenalinu sukelta agregacija tarp grupių reikšmingai nesiskyrė, bet išliko tokia pati tendencija, kaip skatinant agregaciją kitais agregantais (1–3 lentelės). Trombocitų agregacija >85 proc. su visais induktoriais statistiškai reikšmingai buvo dažnesnė insultų grupėje. Svarbu pabrėžti tai, kad agregacijos suaktyvėjimo atvejų buvo beveik tiek pat tarp abiejų grupių ligonių, nors ši tendencija ryškesnė indukuojant agregaciją kolagenu. Tai reiškia, kad endotelio disfunkcija besivystant smegenų kraujotakos

sutrikimams, tampa reikšmingesniu kraujagyslių trombozės rizikos veiksniu.

Sugrupavę ligonius į dvi grupes pagal tai, ar vartojo, ar nevartojo aspiriną iki atvykdami į ligoninę (4–6 lentelės), nustatėme, kad visiems ligoniams, kurie vartojo aspiriną, trombocitų agregacijos intensyvumas buvo mažesnis nei sveikų asmenų. Aspirino vidutinės dozės (100–150 mg/d.) reikšmingos įtakos šiam rodikliui neturėjo, bet aiški jo mažėjimo tendencija. Priešingai, mažesnė nei normali (<65 proc.) trombocitų agregacija, indukuota KOL, statistiškai reikšmingai buvo dažnesnė ligoniams, vartojusiems aspiriną (atitinkamai – 75 ir 55,3 proc.; p<0,05). Analogiški duomenys gauti ir sukėlus agregaciją ADR (atitinkamai – 91,7 ir 37 proc.; p<0,05) (5 lentelė).

Iki atvykdami į ligoninę ASR nevartojo 38, o

4 lentelė. Trombocitų agregacijos, indukuotos kolagenu, pokyčiai plazmoje ligonių (PRP), vartojusių ir nevartojusių aspiriną

ADL, agregacijos proc.	Nevartojo ASR, agregacijos proc. (n=38)	Vartojo ASR, agregacijos proc. (n=12)	p
<65	21 (55,3)	9 (75,0)	n.s.
65–85	9 (23,7)	1 (8,3)	n.s.
>85	8 (21,0)	2 (16,7)	n.s.

ASR – aspirinas, n – tirtų asmenų skaičius, KOL – kolagenas.

5 lentelė. Trombocitų agregacijos, indukuotos adrenalinu, pokyčiai plazmoje ligonių (PRP), vartojusių ir nevartojusių aspiriną

ADR, agregacijos proc.	Nevartojo ASR, agregacijos proc. (n=38)	Vartojo ASR, agregacijos proc. (n=12)	p
<65	14 (37,0)	11 (91,7)	<0,01
65–85	18 (47,0)	1 (8,3)	n.s.
>85	6 (16,0)	0 (0)	n.s.

ASR – aspirinas, n – tirtų asmenų skaičius, ADR – adrenalinas.

6 lentelė. Trombocitų agregacijos, indukuotos adenozino difosfatu (ADP), pokyčiai plazmoje ligonių (PRP), vartojusių ir nevartojusių aspiriną

ADP, agregacijos proc.	Nevartojo ASR, agregacijos proc. (n=38)	Vartojo ASR, agregacijos proc. (n=12)	P
<65	14 (37,0)	10 (83,4)	<0,005
65–85	18 (47,0)	1 (8,3)	<0,05
>85	6 (16,0)	1 (8,3)	n.s.

ASR – aspirinas, n – tirtų asmenų skaičius, ADP – adenozino difosfatas.

7 lentelė. Lyties įtaka trombocitų agregacijos intensyvumui tarp vartojusių aspiriną vyrų ir moterų

Agregacijos induktorius	Lytis (n=25)	Agregacijos proc. <85	Agregacijos proc. >85	p
ADP	V M	1 (25) 5 (100)	3 (75) 0 (0)	0,048
ADR	V M	0 (0) 6 (100)	0 (0) 0 (0)	<0,001
KOL	V M	2 (33,3) 7 (100)	4 (66,7) 0 (0)	0,021

n – tirtų asmenų skaičius, ADP – adenozino difosfatas, ADR – adrenalinas, KOL – kolagenas.

vartojo 12 ligonių. Pastebėję, kad vyrų ir moterų, vartojusių aspiriną, trombocitų agregacija skiriasi, įvertinome jų trombocitų agregacijos su visais induktoriais pokyčius, taikydami Fišerio kriterijų. Nustatėme, kad statistiškai reikšmingai ($p=0,04$) agregacijos intensyvumas tarp vyrų ir moterų skiriasi, kai agregacija sužadinama ADP ir KOL ($p=0,02$). Aspirino vartojimas gydomosiomis dozėmis agregaciją, indukuotą ADP ir KOL, labiau mažino moterims (7 lentelė). Palyginę vartojusių aspiriną vyrų ir moterų atvejų skaičių, kai agregacija buvo didesnė už normalią, nustatėme, kad agregacijos intensyvumas dažniau viršydavo normą vyrų plazmoje (75 proc. su ADP ir 66,7 proc. su KOL). Moterims trombocitų agregacijos, viršijančios normą, skatinant ją tais pačiais induktoriais, nerasta.

Spontaninė trombocitų agregacija tirtųjų grupėse buvo normos ribose, o jos pokyčiai statistiškai nereikšmingi.

Rezultatų aptarimas

Atliekant trombocitų agregacijos tyrimą ligoniams, kuriems nustatyta smegenų kraujotakos sutrikimų ūminiu išeminiu insultu laikotarpiu bei PSIP atvejais, bandyta įvertinti trombocitų funkcijos įtaką smegenų išemijos patogenezei. Trombocitų agregacija,

indukuota pagrindiniais natūriniais trombocitų agonistais, t. y. adenozino difosfatu (ADP), adrenalinu (ADR) ir kolagenu (KOL) labiau didėjo plazmoje ligonių, sergančių išeminiu insultu nei PSIP. Ypač svarbus pastebėjimas yra tas, kad trombocitų aktyvumas buvo didesnis ūminės fazės metu nepriklausomai nuo klinikinės susirgimo išraiškos.

Pagrindinė priežastis – tromboembolinė ar trombozinė arterijų okliuzija. Patologinio ar angiografinio tyrimo metu trombas randamas apie 80 proc. atvejų. Dar 20 proc. atvejų priežasties nerandama, todėl manoma, kad trombas galėjo spontaniškai iširti, arba įvyko trombozė mikrotrombais, kurie vėliau galėjo būti nunešti kraujo srovės. Išemizuotą, bet dar gyvą, smegenų audinį galima išgelbėti per labai trumpą laiką, nes ląstelėse greitai atsiranda biocheminių ir metabolinių negrįžtamųjų pokyčių. Tik atsiradus kompiuterinei tomografijai (KT), tapo įmanoma diferencijuoti hemoraginį insultą, navikus ir kitas neišemines patologijos priežastis, kai antitrombozinis gydymas nebegalimas. Mūsų tirtiems ligoniams KT buvo atlikta tik hospitalizavus.

Amerikos krūtinės gydytojų kolegijos 7 konferencija „Antitrombozinė ir trombolizinė terapija: įrodytais pagrįstos nuorodos“ teigia, kad ligoniams, sergantiems ūminiu išeminiu smegenų insultu, kuriems

negalima trombolizė, rekomenduojama kuo anksčiau pradėti gydymą aspirinu – po 160–325 mg/d. (Europos kardiologų draugijos gairių rek. lygis 1A) (2). Aspirino vartojimas, megastudijų duomenimis, reikšmingai sumažino blogų baigčių skaičių po ūminio išeminio insulto. Tik aspirinas, bet ne kiti antitrombocitiniai vaistai (tiklopidinas, klopidoogrelis, ilgo veikimo dipiridamolis su aspirinu) statistiškai reikšmingai sumažino ankstyvojo mirtingumo ir pakartotinio insulto skaičių. Teigiama, kad aspirino vartojimas ankstyvuojų ir vėlyvuojų ūminio išeminio insulto laikotarpiu yra saugus. Aspirinas (nesant kontraindikacijų) turi būti pradedamas vartoti per 48 val. nuo simptomų pradžios ir gali būti vartojamas kartu su mažomis nefrakcionuoto heparino (NFH) dozėmis giliųjų venų trombozės (GVT) profilaktikai. Ligoniams, patyrusiems nekardioembolinį insultą ar PSIP (aterotrombozinį, lakūninį ar kriptogeninį), pradiniam gydymui rekomenduojama 50–325 mg/d. aspirino arba kartu 25 mg aspirino ir ilgo veikimo 200 mg dipiridamolio du kartus per dieną, arba 75 mg klopidoogrelis. Mūsų pacientams buvo skiriama aspirino vidutinėmis gydymosi dozėmis.

Aspirino nauda insulto prevencijai įrodyta šiose pagrindinėse studijose: *Švedų mažų dozių aspirino studija*: 75 mg/d. sumažino insulto, MI ir kraujagyslinių mirčių skaičių 17 proc.; *Olandų TIA studija*: vartojant 30–283 mg/d., nustatyta, kad 30 mg/d. ne mažiau veiksminga dozė nei 283 mg/d., o kraujavimų iš virškinamojo trakto problemų buvo žymiai mažiau; *UK-TIA studija* ir *Algra ir van Gijn metaanalizė* parodė, kad 30 mg aspirino dozė ar 1300 mg veiksmingumu nesiskyrė; *ESP study-2* (1996) rado, kad 50 mg aspirino sumažina insulto ir mirties riziką 18 proc. Todėl 1998 m. JAV FDA įteisino išeminio insulto prevencijai aspirino dozę 50–325 mg/d.

Literatūroje pažymima, kad po išemijos trombocitų aktyvumas tęsiasi tris mėnesius ir tik po to normalizuojasi. Jei po 3 mėnesių trombocitai išlieka aktyvūs, tuomet didėja pasikartojančio insulto grėsmė. Tai patvirtina ir mūsų tyrimo duomenys (3).

Jeigu kraujagyslių endotelis nepažeistas arba labai silpnai pažeistas, išlieka dinaminė pusiausvyra tarp pirminę (trombocitinę) hemostazę aktyvinamųjų ir slopinamųjų procesų. Todėl kliniškai hemostazės sutrikimų nepasireiškia. Stipriau pažeidus kraujagyslių endotelį, trombocituose atsiranda morfologinių bei biocheminių pokyčių. Endotelio pažeidimo vietoje atsiranda daug trombocitus aktyvinančių ir juos agreguojančių faktorių: ADP (jis yra kiekvienoje ląstelėje), KOL (atsiveria, pažeidus endotelioцитus), trombinas (susidaro veikiant tromboplastinui ar audinių

faktoriui), ADR (pažeidus endotelioцитus) bei agregacijos antagonistai – prostaciklinas PGI₂, NO (endotelio relaksacijos faktorius) (4, 5). Iš suaktyvintų trombocitų išsiskiria adrenalinas, serotoninas, trombocitų faktoriai 3 ir 4, β-tromboglobulinas ir kt. Jei pažeidimas didelis, toliau vyksta trombocitų aktyvinimas, t. y. vyksta adhezija, agregacija, sekrecija. Kartu aktyvinamas fiziologinis procesas – fibrinolizė. Sutrikus šiai dinaminei organizmo pusiausvyrai, galimas kraujavimas arba trombozė.

Ieškant naujų galimybių trombocitų funkcijai slopinti, neseniai atliktas eksperimentas su pelėmis, kurio metu monokloniniais antikūnais buvo blokuojami adhezijos ir agregacijos receptoriai. Tai galėtų būti naujas ir išeminio insulto, ir kraujavimo komplikacijų gydymo būdas (6, 7). Pastaraisiais metais daug dėmesio skiriama glikoproteino GPVI receptoriaus klonavimo darbams (8). Daug atliekama tyrimų farmacijos srityje ieškant veiksmingesnių antiagregantų.

Seniausiais vartojamas vaistas acetilsalicilo rūgštis, esanti aspirino (ASR) sudėtyje, „Bayer“ farmacijos kompanijos susintetintas 1899 m., sėkmingai vartojamas iki šiol širdies ir kraujagyslių ligų bei jų komplikacijų gydymui, nes turi teigiamą poveikį kraujagyslių endoteliui ir trombocitams. Šio tyrimo tikslas kaip tik ir buvo įvertinti ASR poveikį trombocitų agregacijai sergant smegenų kraujotakos sutrikimais.

Palyginus vartojusiųjų ir nevartojusiųjų ASR agregacijos pokyčius, nustatyta, kad trombocitų agregacija, indukuota kolagenu, dažniau viršijo normą ligoniams, kurie vartojo aspiriną (atitinkamai – 21,0 ir 16,7 proc.). Todėl galima įtarti nepakankamą gydymą ASR poveikį dėl kelių priežasčių: nepakankama dozė, atsparumas aspirinui, genetinės ligonio ypatybės, trombocitų receptorių patologija.

Mūsų atlikto tyrimo duomenys atitinka literatūros duomenis, kad, vartojant aspiriną, trombocitai tampa jautresni kolagenui (9). Šiuo metu ypač aktyviai diskutuojama dėl aspirino optimalių dozių išeminio insulto profilaktikai ir gydymui. Vartojant ASR neretai pasitaiko komplikacijų: kraujavimas iš virškinamojo trakto, galimas arterinio kraujospūdžio padidėjimas, o tai gali sukelti hemoraginį insultą, kepenų ir inkstų funkcijos sutrikimai, alerginės reakcijos. Tenka pripažinti, kad, vartojant ASR, ligonius ištinka pakartotinis insultas. Iš mūsų tiriamųjų 10 iš 50 ištiko insultas, nors jie ir vartojo ASR. C. M. Helgason ir kolegės, stebėdami ligonius, persirgusius išeminiu insultu, nustatė, kad ne visiems tinka ta pati ASR dozė trombocitų funkcijos slopinimui (10). J. Eikelbloom ir kiti pastebėjo atsparumą ASR: ligoniams, kurie vartojo

ASR, radosi išeminių komplikacijų (11). Aiškinant naudos ir komplikacijų santykį, reikėtų pasitelkti sudėtingus biocheminius mechanizmus, kuriuose dalyvauja ASR. Tai priklauso nuo ligonio individualių savybių, nes skirtingų dozių poveikis būtent remiasi metabolizmo ypatybėmis, kurias veikia vartojama substancija. Dabar diskutuojama apie kompleksą ypatybių, lemiančių vaisto gydymą poveikį, metabolizmo kepenyse greitį ir galimybes, eliminacijos iš organizmo kelius ir t. t. Vaisto veiksmingumą gali sąlygoti genetinės ligonio ypatybės. Vis dėlto tais atvejais, kai ASR metabolizmas ligonio kepenyse yra pakitęs, tuomet ir mažos dozės vienam ligoniui bus pakankamos, o kitam nesukels laukiamo rezultato (12). Naujesnių studijų įrodyta, kad 8–45 proc. žmonių yra nejautrūs ASR (13).

Mūsų tyrimai, kuriuose buvo vertinama trombocitų funkcija vyrų ir moterų plazmoje, vartojusių ASR vidutinėmis dozėmis, parodė, kad trombocitų agregacijos intensyvumo padidėjimas daugiau nei norma, indukuojant agregaciją adenoizino difosfatu ir kolagenu, užfiksuotas tik vyrų plazmoje, o moterų plazmoje agregacijos padidėjimo nerasta. Vadinasi, ASR yra veiksmingesnis moterims. Tai atitinka Amerikos insulto asociacijos pateiktus duomenis (14). Papildomas ir būtinas tyrimas – pagerinti ir pagrįsti trombocitų funkcijos pokyčius laboratoriniais mėginiais, geriausiai – trombocitų agregacijos tyrimu. Šis būdas gali būti naudingas parenkant labiau tinkamą anti-

trombocitinį gydymą bei gydymo strategiją kiekvienam pacientui. Tai turėtų sumažinti pirmalaikius ir pasikartojančius kraujagyslinius atvejus (15–17).

Išvados

1. Endotelio disfunkcija, besivystant smegenų kraujotakos sutrikimams, yra reikšmingas smegenų kraujagyslių trombozės rizikos veiksnys, nes tai sudaro pataloginį substratą trombocitų aktyvumo pokyčiams, kurie buvo stebimi ūminiu ligos laikotarpiu ligonių, sergančių smegenų kraujotakos sutrikimais, kraujyje: kolagenu trombocitų sukelta agregacija buvo ryškesnė nei sukelta kitais agregantais, nepriklausomai nuo to, ar buvo diagnozuotas PSIP ar išeminis smegenų insultas.

2. Trombocitų agregacija trombocitų turtingoje plazmoje ūminiu ligos laikotarpiu statistiškai reikšmingai padidėja insultu sergančiųjų grupėje nepriklausomai nuo ligos sunkumo.

3. Dalį ligonių, vartojusių rekomendacijose nurodytą profilaktinę aspirino dozę, ištiko išeminis insultas (tarp diskutuotinų priežasčių gali būti ir atsparumas aspirinui).

4. Aspirinas veiksmingiau slopina trombocitų agregaciją moterims nei vyrams: moterų plazmoje trombocitų agregacijos sukeltos su visais agonistais, intensyvumas buvo žemesnis nei vyrų. Taigi, vyrų trombocitų agregacija, indukuota taip pat visais agonistais, buvo didesnė už normalią.

The impact of acute cerebral blood flow disturbances on platelet aggregation

Zita Sabaliauskienė, Pranas Grybauskas¹, Virginija Gaigalaitė², Julius Ptašekas³

Vilnius University Emergency Hospital, ¹Institute of Cardiology, Kaunas University of Medicine,

²Faculty of Medicine, Vilnius University, ³UAB "Diagnostic Systems," Lithuania

Key words: stroke; platelet aggregation; aspirin.

Summary. Objective. To determine the changes in platelet function, manifesting as deviations of their aggregation intensity, in persons with acute ischemic stroke and transient ischemic attacks, to evaluate the effect of aspirin on platelet aggregation, dependent upon degree of cerebral blood flow disturbances and patient's gender, and to compare these changes with those in healthy persons.

Material and methods. We examined 50 patients aged 33 to 98 years (mean age, 63.7±2.1 years; 20 men and 30 women) with cerebral blood flow disturbances during acute period (18 with transient ischemic attacks and 32 with ischemic stroke). The diagnosis was confirmed by computer tomography and other clinical examinations. Adenosine diphosphate-, epinephrine-, and collagen-induced platelet aggregation was assessed in platelet-rich plasma. Twelve patients used aspirin at prophylactic doses (100–150 mg/d), and 38 patients did not use. The control group consisted of 25 healthy persons aged 31–64 years (mean age, 45.4±1.9 years; 17 men and 8 women).

Results. Increased platelet aggregation induced by all three inducers was significantly more frequent in stroke group. Platelet reaction to collagen was more expressed. Aspirin suppressed aggregation, but did not

protect against development of ischemic stroke. Higher activity of platelet function during ischemic stroke was observed in platelets from men's plasma.

Conclusions. During acute period, platelet aggregation in platelet-rich plasma statistically significantly increases in the stroke group, independently of the severity of the disease. A part of patients, using recommended dose of prophylactic aspirin, developed ischemic stroke. The effect of aspirin on platelets was more pronounced in women than men.

Correspondence to Z. Sabaliauskienė, Vilnius University Emergency Hospital, Šiltnamių 29, 04130 Vilnius, Lithuania
E-mail: z.sabaliauskiene@gmail.com

Literatūra

1. Born GVR. Aggregation of blood platelets by adenosine diphosphate and its reversal. *Nature* 1962;194:927-9.
2. Albers GW, Amarenco P, Easton JD, Sacco RL, Teal PH. Antithrombotic and thrombolytic therapy for ischemic stroke. The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004;126:483S-512S.
3. Fateh-Moqhadam S, Htun P, Tomandl B, Sander D, Stellos K, Geisler T, et al. Hyperresponsiveness of platelets in ischemic stroke. *Thromb Haemost* 2007;97(6):974-8.
4. Grybauskas P. Kraujo krešėjimo sistemos struktūra ir krešulio susidarymo biologinė esmė. Ultragarsinė koagulometrija. (Blood coagulation system structure and biological essence of clot formation. Ultrasonic coagulometry.) Kaunas: KMA Kardiologijos institutas; 1998. p. 155-163.
5. Grybauskas P. Kraujo krešėjimo sistemos funkcionavimo pagrindai. Kraujo krešėjimo sistemos funkcionavimo ir laboratorinio tyrimo pagrindai. (Basics of functioning of blood coagulation system. Basics of blood coagulation systems function and laboratory testing.) Kaunas: KMA leidykla; 1995. p. 4-7.
6. Kleinschnitz C, Pozgajova M, Pham M, Bendszus M, Nieswandt B, Stoll G. Targeting platelets in acute experimental stroke: impact of glycoprotein Ib, VI, and IIb/IIIa blockade on infarct size, functional outcome, and intracranial bleeding. *Circulation* 2007;115(17):2323-30.
7. Kahn ML. Platelet-collagen responses: molecular basis and therapeutic promise. *Semin Thromb Hemost* 2004;30(4):419-25.
8. Jandrot-Perrus M, Busfield S, Lagrue AH, Xiong X, Debili N, Chickering T, et al. Cloning, characterization and functional studies of human and mouse glycoprotein VI: a platelet-specific collagen receptor from the immunoglobulin superfamily. *Blood* 2000;96(5):1798-807.
9. Kawasaki T, Ozeki Y, Igawa T, Kambayashi J. Increased platelet sensitivity to collagen in individuals resistant to low dose aspirin. *Stroke* 2000;31:591-5.
10. Helgason CM, Bolin KM, Hoff JA, Winkler SR, Mangat A, Tortorice KL, et al. Development of aspirin resistance in persons with previous ischemic stroke. *Stroke* 1994;25:2331-6.
11. Eikelboom JW, Hirsh J, Weitz JI, Johnston M, Yi O, Yusuf S. Aspirin-resistant thromboxane biosynthesis and the risk of myocardial infarction, stroke, or cardiovascular death in patients at high risk for cardiovascular events. *Circulation* 2002;105(140):1650-5.
12. Grybauskas P. Trombocitų agregaciją slopinantys vaistai: veksminga širdies ir smegenų kraujagyslių trombozės profilaktika. *Gydymo menas* 2002;04(80):69-70.
13. Macchi L, Sorel N, Christiaens L. Aspirin resistance: definitions, mechanisms, prevalence, and clinical significance. *Curr Pharm Des* 2006;12(2):251-8.
14. Goldstein LB, Adams R, Alberts MJ, Appel LJ, Bress LM, Bushnell CD, et al. Primary prevention of ischemic stroke: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council: cosponsored by the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease Interdisciplinary Working Group. *Stroke* 2006;37(6):1583-633.
15. Sztrika LK, Sas K, Vecsei L. Aspirin resistance in stroke. *J Neurol Sci* 2005;229-230:163-9.
16. Hohlfeld T, Weber AA, Junghans U, Schumacher M, Boucher M, Schror K, et al. Variable platelet response to aspirin in patients with ischemic stroke. *Cerebrovasc Dis* 2007;24(1):43-50.
17. Pangraz E. Measurement of platelet aggregation during antiplatelet therapy in ischemic stroke. *Clin Hemorheol Microcirc* 2004;30(3-4):237-42.

Straipsnis gautas 2008 01 31, priimtas 2008 12 05

Received 31 January 2008, accepted 5 December 2008