

Рациональная фармакотерапия цереброваскулярной патологии при миелопролиферативных заболеваниях

М.М. Танащян, П.И. Кузнецова, А.А. Раскуражев

Статья посвящена проблеме тромбообразования при Rh-негативных миелопролиферативных заболеваниях (МПЗ). Актуальность данной проблемы в неврологии обусловлена тем, что у пациентов с МПЗ нарушения гемореологии и гемостаза приводят к развитию и/или прогрессированию цереброваскулярной патологии. В статье приведены результаты собственного исследования по сравнительному изучению влияния дипиридамола и ацетилсалициловой кислоты (АСК) на функциональные свойства тромбоцитов и эритроцитов у пациентов с цереброваскулярной патологией, развившейся на фоне Rh-негативных МПЗ. Сделан вывод о том, что применение адекватной антиагрегантной терапии как с лечебной, так и с профилактической целью у пациентов с миелопролиферативной патологией приводит к улучшению реологических свойств крови и может способствовать снижению риска развития сосудистых заболеваний головного мозга. При этом фармакотерапевтическое действие Курантила в отношении цереброваскулярных заболеваний в указанной группе пациентов было сопоставимо с таковым АСК.

Ключевые слова: цереброваскулярная патология, миелопролиферативные заболевания, дипиридамола, ацетилсалициловая кислота, агрегация тромбоцитов и эритроцитов, деформируемость эритроцитов, гемореологическая микроокклюзия.

Введение

Тромбоз и тромбообразование по-прежнему остаются одной из актуальных и трудно решаемых задач в современном здравоохранении. Почти каждый врач в той или иной степени сталкивается в своей практике с нарушениями гемореологии и гемостаза и происходящими на этом фоне изменениями в соматическом статусе пациента. Тромбообразование в системе магистральных сосудов головы, а также на уровне микроциркуляторного русла играет важную роль в патогенезе развития и прогрессирования острых и хронических цереброваскулярных заболеваний (ЦВЗ). Одна из причин изменений реологических свойств крови и формирования протромбогенного потенциала – увеличение количества форменных элементов вторичного (реактивный тромбоцитоз, эритроцитоз) и первичного генеза, причем последнее может быть проявлением Rh-негативных миелопролиферативных заболеваний (МПЗ). Это патология крови, возникающая на уровне стволовой кроветворной клетки и характеризующаяся пролиферацией одной или более клеточных линий миелопоэза (эритроидной, гранулоцитарной, мегакариоцитарной, моноцитарной/макрофагальной, тучноклеточной) в костном мозге с признаками сохранной терминальной дифферен-

цировки. Классическими Rh-негативными МПЗ являются (в зависимости от превалирования пролиферации того или иного ростка) истинная полицитемия, эссенциальная тромбоцитемия, первичный миелофиброз [1]. Этиология МПЗ до конца не изучена. Ведущей гипотезой является воздействие внешних факторов, повреждающих геном нормальной клетки и приводящих к ее злокачественной трансформации [2].

Повышенное количество форменных элементов крови вызывает изменения их функциональных и морфологических характеристик, что вносит существенный вклад в патогенез тромбообразования и определяет тактику ведения и профилактики тромботических осложнений, особенно ишемических ЦВЗ. Согласно рекомендациям Российского общества гематологов, антиагрегантная терапия показана при всех формах МПЗ, причем препаратом выбора является ацетилсалициловая кислота (АСК), продемонстрировавшая свою эффективность в нескольких крупных исследованиях [3].

Известно, что наряду с тромботическими осложнениями миелопролиферации при развитии экстремально высокого уровня тромбоцитов (более $1200,0\text{--}1500,0 \times 10^9/\text{л}$) в 10 раз возрастает риск геморрагических осложнений. Это в основном самопроизвольно возникающие экхимозы на коже, носовые кровотечения, меноррагия, кровоточивость десен, но особенно – желудочно-кишечные кровотечения [4]. Подобная ситуация существенно ограничивает применение АСК у этой категории больных, поскольку известны побочные эффекты, ассоциированные с повышением риска такого рода геморрагических осложнений [5]. В связи с этим возникает необходимость поиска других препаратов, обеспечивающих надежную защиту от нарушений на

1-е неврологическое отделение ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва.

Маринэ Мовсесовна Танащян – профессор, зам. директора по научной и лечебной работе, зав. отделением.

Полина Игоревна Кузнецова – аспирант.

Антон Алексеевич Раскуражев – канд. мед. наук, науч. сотр.

Контактная информация: Кузнецова Полина Игоревна, angioneurology0@gmail.com

Таблица 1. Показатели агрегации тромбоцитов (в %) у обследованных

Агрегация тромбоцитов	Дипиридамолом (n = 20)	АСК (n = 20)	Группа контроля
Под влиянием адреналина	31 [14; 36]	18 [11; 35]*	43 [37; 51]
Под влиянием АДФ	29 [27; 34]	26 [15; 42]**	41 [35; 47]

* p = 0,27, ** p = 0,35 по сравнению с группой дипиридамола.

уровне микро- и макроциркуляторного русла, способствующих развитию как острой, так и хронической цереброваскулярной патологии [6]. Одним из таких препаратов является дипиридамолом – антиагрегант с вазодилатирующими свойствами. Дипиридамолом снижает агрегацию тромбоцитов за счет увеличения концентрации аденозина в плазме крови и ингибирования фосфодиэстераз тромбоцитов. Таким образом, дипиридамолом препятствует высвобождению из тромбоцитов активаторов агрегации [7].

Вазодилатирующие свойства дипиридамола обусловлены синтезом простаглицлина Pgl₂ эндотелием сосудистой стенки, а также его способностью потенцировать синтез оксида азота.

Целью работы явилась оценка влияния дипиридамола и АСК на функциональные свойства тромбоцитов и эритроцитов у пациентов с цереброваскулярной патологией, развившейся на фоне Ph-негативных МПЗ.

Материал и методы

В исследование было включено 40 пациентов с различными формами ЦВЗ (как с начальными проявлениями, так и с сопровождавшимися очаговыми изменениями вещества мозга) на фоне Ph-негативных МПЗ (диагноз МПЗ был установлен согласно критериям Всемирной организации здравоохранения 2008 г. и верифицирован в Гематологическом научном центре). В основной группе в качестве профилактики цереброваскулярных тромботических осложнений 20 пациентам был назначен Курантил (дипиридамолом) в дозе 75 мг 2 раза в сутки, 20 пациентов принимали АСК в суточной дозировке 75–100 мг. Средний возраст обследованных составил 44,6 [35; 58,5] года (от 20 до 58 лет), преобладали женщины (3 : 1). Наряду с общеклиническим и неврологическим обследованием проводились нейровизуализационное исследование (магнитно-резонансная томография) вещества головного мозга, комплексное исследование систем гемостаза и гемореологии, в том числе изучались коагулограмма, агрегационные характеристики тромбоцитов (с индукторами аденозинтрифосфатом (АДФ) и адреналином), агрегационные и деформационные характеристики эритроцитов: скорость полной дезагрегации и деформируемость эритроцитов, амплитуда агрегации (размер агрегатов), время образования монетных столбиков, время образования трехмерных агрегатов, индекс агрегации эритроцитов. Для оценки действия препаратов использовали результаты исследования аналогичных па-

раметров крови у сопоставимых по диагнозу пациентов, не получавших по различным причинам антиагрегантную терапию (15 человек, средний возраст 48,2 года) – группа контроля. Статистическая обработка данных проводилась в программах Microsoft Excel и Statistica (версия 10.0). Применяли следующие методы непараметрической статистики: сравнение двух групп по критерию Манна–Уитни, описательная статистика (оценка средних значений, медианы, доверительного интервала).

Результаты

Все пациенты основной группы принимали соответствующий антиагрегантный препарат в течение по крайней мере 6 мес (медиана 6,3 [5,4; 7,5] мес). За этот период ни у одного из пациентов не было отмечено прогрессирования цереброваскулярной патологии в виде развития острых нарушений мозгового кровообращения. В то же время на фоне антитромбоцитарной терапии наблюдалась отчетливая положительная динамика в виде уменьшения степени выраженности цефалгического синдрома (как одного из основных неврологических проявлений ЦВЗ) – в 90% случаев, в виде улучшения памяти – в 15%, улучшения общего состояния – в 25%.

Указанная положительная клиническая динамика сопровождалась изменениями лабораторных показателей. В первую очередь было отмечено снижение исходных показателей агрегации тромбоцитов в обеих основных подгруппах в сравнении с группой контроля. В подгруппе Курантила (дипиридамолом) медиана значения агрегации тромбоцитов под влиянием адреналина составила 31 [14; 36]%, под влиянием АДФ – 29 [27; 34]%, в подгруппе АСК – 18 [11; 35] и 26 [15; 42]% соответственно. Статистически достоверной разницы по снижению агрегационных свойств тромбоцитов в обеих подгруппах не выявлено (p = 0,27 и p = 0,35 соответственно). Вместе с тем у лиц группы контроля аналогичные показатели крови были выше (нередко даже превышали референсные значения) (табл. 1). Представленные факты свидетельствуют, во-первых, о необходимости проведения антиагрегантной терапии как с лечебной, так и с профилактической целью и, во-вторых, об адекватности и сопоставимости антиагрегантного эффекта на фоне приема как АСК, так и Курантила (дипиридамолом).

При оценке морфофункциональных свойств эритроцитов также были выявлены по большей части сопоставимые между группами изменения (табл. 2). Амплитуда агрегации, не выходя за пределы значений в группе контроля, практически не различалась в подгруппах Курантила (дипиридамолом) и АСК (9,5 [7,5; 11,4] и 9,3 [7,5; 11,3] соответственно). Отмечалась тенденция к удлинению как времени образования трехмерных агрегатов, так и времени образования монетных столбиков в подгруппе Курантила (дипиридамолом) в сравнении с подгруппой АСК (26,7 [11,1; 34,8]; 4,9 [1,3; 6,4] с и 21,5 [16,7; 33,4]; 3,7 [2,4; 7,1] с соответственно), однако эти различия не достигали уровня статистической значи-

Таблица 2. Показатели деформируемости эритроцитов у обследованных

Показатель	Курантил 75 мг 2 раза в сутки	АСК 75–100 мг	p	Группа контроля
Индекс деформируемости эритроцитов	0,45 [0,44; 0,48]	0,49 [0,46; 0,54]	0,03*	0,53 [0,52; 0,55]
Амплитуда агрегации (размер агрегатов)	9,5 [7,5; 11,4]	9,3 [7,5; 11,3]	0,8	9,0 [7,0; 10,0]
Время образования монетных столбиков, с	4,9 [1,3; 6,4]	3,7 [2,4; 7,1]	0,7	5,1 [2,5; 7,0]
Время образования трехмерных агрегатов, с	26,7 [11,1; 34,8]	21,5 [16,7; 33,4]	0,7	28,0 [18,0; 50,0]
Индекс агрегации	40,1 [23,7; 70,1]	51,1 [37,6; 60,9]	0,69	61,2 [42,0; 65,0]
Прочность агрегатов, с	100,0 [80,0; 180,0]	100,0 [100,0; 142,5]	0,61	90,0 [79,0; 110,0]

* Различия достоверны.

мости. Индекс деформируемости эритроцитов оказался сниженным в обеих подгруппах по сравнению с показателем в группе контроля, причем у пациентов, принимавших Курантил (дипиридамо́л), в большей степени, чем у принимавших АСК ($p = 0,03$).

Различий в показателях коагулограммы между подгруппами Курантила (дипиридамо́л) и АСК не выявлено: так, уровень гематокрита у пациентов был сопоставим и составлял 40 [38; 43]%. Уровень фибриногена в подгруппе АСК составил 2,1 [2,1; 3,4] г/л, а в подгруппе Курантила (дипиридамо́л) – 2,9 [2,6; 3,8] г/л. Следует отметить, что при анализе данных группы без антиагрегантной терапии и сравнении с подгруппой АСК были получены следующие результаты: в подгруппе АСК уровень фибриногена был значительно ниже ($p = 0,016$), а показатели фибринолитической активности и индекс фибринолиза – выше ($p = 0,014$ и $p = 0,03$ соответственно).

Обсуждение

Основное осложнение МПЗ – артериальные и венозные тромбозы, что определяет клиническую картину и тяжесть течения основного заболевания. Исследования в области профилактики тромботических осложнений актуальны еще и потому, что данная группа пациентов включает молодое, трудоспособное население страны, т.е. большое значение имеют социально-экономические аспекты этой проблемы. Многие пациенты с МПЗ “асимптомны”, и обнаруживаемые у них изменения в клиническом анализе крови зачастую являются находкой при профилактических осмотрах, а дебют сосудистой патологии у “симптомных” пациентов, по данным разных авторов, проявляется в 40% случаев различного рода тромбозами артериальной и венозной сети самых различных локализаций. Тромбоз магистральных артерий головы приводит к развитию острого нарушения мозгового кровообращения по ишемическому типу (чаще к транзиторной ишемической атаке), тромбозы коронарных артерий способствуют развитию инфаркта миокарда, тромбоз периферических артерий любой локализации обуславливает соответствующие клинические манифестации [8]. Вторая категория сосудистых нарушений – это венозные тромбозы, включающие в себя тромбозы глубоких вен голени, тромбоэмболию легочной артерии и тромбозы цере-

бральных венозных синусов, а также тромбозы портальной системы и селезеночных вен [9]. Третья и наиболее часто встречающаяся группа сосудистых расстройств – это нарушения в системе микроциркуляторного русла. Протромботическое состояние эндотелия в сочетании с функционально измененными и активированными тромбоцитами, высоким гематокритом, повышенной вязкостью приводит к формированию тромбоцитарных и эритроцитарных агрегатов и тромбозу мелких сосудов. Возникающая при этом диффузная ишемия тканей клинически проявляется мигреноподобными головными болями, зрительными нарушениями (транзиторная монокулярная слепота, снижение остроты зрения, скотомы), болью в груди, эритромелалгией, астеническими жалобами, головокружением, парестезиями [10]. У женщин наличие МПЗ сопровождается повышением риска (до 36%) самопроизвольного прерывания беременности в результате нарушения маточно-плацентарного кровотока (по сравнению с 15% в популяции) [11]. Такая распространенность тромботических осложнений обуславливает чрезвычайную актуальность антитромботической терапии на ранних этапах постановки диагноза МПЗ. Поиск рациональной антитромботической терапии связан не только с достижением баланса “минимальная доза – максимальный эффект”, но и со снижением риска побочных эффектов.

Как указано выше, у пациентов с МПЗ зачастую имеется парадоксальный риск кровотечений, особенно в желудочно-кишечном тракте, что существенно ограничивает прием АСК. По результатам проведенного нами исследования, антитромботический эффект Курантила (дипиридамо́л) сопоставим с таковым АСК. Надежное ингибирование агрегации тромбоцитов сопоставимо в подгруппах АСК и Курантила (дипиридамо́л), что свидетельствует об эффективности проводимой терапии. Вместе с тем важно отметить, что в отличие от АСК дипиридамо́л не обладает ulcerогенным действием, поскольку не воздействует на синтез простагландинов.

Известно, что один из важных компонентов патогенеза тромбообразования при МПЗ – это изменения реологических характеристик эритроцитов. Так, выраженное снижение деформируемости эритроцитов и увеличение прочно-

сти агрегатов приводит к тромбообразованию на уровне микроциркуляторного русла и развитию изменений в сосудистом русле по типу гемореологической микроокклюзии. Указанные нарушения проявляются особенностями течения заболевания у пациентов с МПЗ и нередко реализуются в цереброваскулярную патологию.

Таким образом, проведенное исследование подтверждает необходимость и целесообразность применения антиагрегантной терапии при МПЗ как с лечебной, так и с профилактической целью. Отмеченное фармакотерапевтическое действие дипиридамола в отношении ЦВЗ представляется сопоставимым с таковым АСК, что позволяет рекомендовать включение дипиридамола в алгоритм ведения пациентов с Ph-негативными МПЗ.

Список литературы

1. Tefferi A., Thiele J., Vardiman J.W. The 2008 World Health Organization classification system for myeloproliferative neoplasms: order out of chaos. *Cancer* 2009; 115(9): 3842–3847.
2. Jones A.V., Kreil S., Zoi K., Waghorn K., Curtis C., Zhang L., Score J., Seear R., Chase A.J., Grand F.H., White H., Zoi C., Loukopoulos D., Tempos E., Vervessou E.C., Schultheis B., Emig M., Ernst T., Lengfelder E., Hehlmann R., Hochhause A., Oscier D., Silver R.T., Reiter A., Cross N.C. Widespread occurrence of the JAK2 V617F mutation in chronic myeloproliferative disorders. *Blood* 2005; 106(6): 2162–2168.
3. Меликян А.Л., Туркина А.Г., Абдулкадыров К.М., Зарицкий А.Ю., Афанасьев Б.В., Шуваев В.А., Ломаи Е.Г., Морозова Е.В., Байков В.В., Голенков А.К., Суборцева И.Н., Соколова М.А., Ковригина А.М., Мартынкевич И.С., Грицаев С.В., Сударииков А.Б., Суханова Г.А., Иванова В.Л., Капланов К.Д., Константинова Т.С., Поспелова Т.И., Агеева Т.А., Шатохин Ю.В., Савченко В.Г. Клинические рекомендации по диагностике и терапии Ph-негативных миелолипролиферативных заболеваний (истинная полицитемия, эссенциальная тромбоцитемия, первичный миелофиброз). *Гематология и трансфузиология* 2014; 59(4): 31–56.
4. Campbell P.J., MacLean C., Beer P.A., Buck G., Wheatley K., Kiladjian J.J., Forsyth C., Harrison C.N., Green A.R. Correlation of blood counts with vascular complications in essential thrombocythemia: analysis of the prospective PT1 cohort. *Blood* 2012; 120(7): 1409–1411.
5. Derry S., Loke Y.K. Risk of gastrointestinal haemorrhage with long term use of aspirin: meta-analysis. *BMJ* 2000; 321(7270): 1183–1187.
6. Tanashyan M., Kuznetsova P., Shabalina A., Raskurazhev A.A., Ladoga O.V., Subortzeva I.N., Melikyan A.L. Clinical characteristics of cerebrovascular pathology with patients suffering from Ph-negative myeloproliferative disease. *Cerebrovasc Dis Extra* 2016; 6(3): 66–70.
7. Balakumar P., Nyo Y.H., Renushia R., Raaginey D., Oh A.N., Varatharajan R., Dhanaraj S.A. Classical and pleiotropic actions of dipyridamole: not enough light to illuminate the dark tunnel? *Pharmacol Res* 2014; 87: 144–150.
8. Michiels J.J., Koudstaal P.J., Mulder A.H. Transient neurologic and ocular manifestations in primary thrombocythemia. *Neurology* 1993; 43: 1107–1110.
9. Lengfelder E., Hochhaus A., Kronawitter U., Höche D., Queisser W., Jahn-Eder M., Burkhardt R., Reiter A., Ansari H., Hehlmann R. Should a platelet limit of $600 \times 10^9/l$ be used as a diagnostic criterion in essential thrombocythaemia? An analysis of the natural course including early stages. *Br J Haematol* 1998; 100(1): 15–23.
10. Michiels J.J., Berneman Z., Schroyens W., Koudstaal P.J., Lindermans J., Neumann H.A., van Vliet H.H. Platelet-mediated erythromelalgic, cerebral, ocular and coronary microvascular ischemic and thrombotic manifestations in patients with essential thrombocythemia and polycythemia vera: a distinct aspirin-responsive and coumadin-resistant arterial thrombophilia. *Platelets* 2006; 17(8): 528–544.
11. Harrison C. Pregnancy and its management in the Philadelphia negative myeloproliferative diseases. *Br J Haematol* 2005; 129(3): 293–306.

Rational Pharmacotherapy of Cerebrovascular Disorders Caused by Myeloproliferative Diseases

M.M. Tanashyan, P.I. Kuznetsova, and A.A. Raskurazhev

The article deals with a problem of thrombosis in Ph-negative myeloproliferative diseases (MPDs). Abnormal hemorheology and hemostasis in patients with MPDs lead to development and (or) progression of cerebrovascular disorders which determines the importance of that problem. Findings of the own comparative study of the effects of dipyridamole versus acetylsalicylic acid on functional properties of platelets and erythrocytes in patients with cerebrovascular disorders due to MPDs are presented. The authors conclude that adequate antiplatelet therapy, both for treatment and for prevention, in patients with MPDs leads to improvement of blood's rheological properties and may reduce risk of developing cerebrovascular disorders. In addition, the effects of Kurantil and acetylsalicylic acid were found to be comparable in that cohort of patients.

Key words: cerebrovascular disorders, myeloproliferative disease, dipyridamole, acetylsalicylic acid, aggregation of platelets and erythrocytes, erythrocyte deformability, hemorheological micro-occlusion.