

**В. Ю. Жаринова, Ж. С. Бутынец, Л. Н. Кахановская,
Л. А. Павленко, И. А. Самоць**

*Государственное учреждение "Институт геронтологии
им. Д. Ф. Чеботарева НАМН Украины", 04114 Киев*

КОРРЕКЦИЯ ТРИФЛУЗАЛОМ СОСТОЯНИЯ ГЕМОВАСКУЛЯРНОГО ГОМЕОСТАЗА, ЭНДОТЕЛИЯ И УРОВНЯ АУТОАНТИТЕЛ У БОЛЬНЫХ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА С ХСН

Обследовано 30 больных в возрасте 60–74 лет со стабильной стенокардией напряжения II–III ФК, СН IIА–IIБ ст. (ФВЛЖ < 45 %), которые в дополнение к стандартной терапии на протяжении 3 мес получали антиагрегантное лечение трифлузалом. Показано, что трифлузал снижает уровень спонтанной и индуцированной агрегации тромбоцитов, повышает уровень микроциркуляции, уменьшает выраженность локальных воспалительных реакций. Эффективная коррекция состояния гемоваскулярного гомеостаза способствует не только улучшению кровоснабжения органов и тканей у больных пожилого возраста с ХСН, но и улучшает физическое состояние и качество жизни пациентов.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность, аутоантитела, гемоваскулярный гомеостаз, трифлузал.

Сердечная недостаточность (СН) является одной из важных проблем здравоохранения во многих странах мира, особенно у людей пожилого возраста [1]. С позиций доказательной медицины, антитромбоцитарные препараты в настоящее время являются обязательным компонентом фармакотерапии хронической сердечной недостаточности (ХСН). Известно, что в патогенезе ишемических болезней органов и систем человеческого организма, включая ХСН, ведущее место занимают воспалительные и атеросклеротические повреждения сосудов с замедлением кровотока, регионарными и системными изменениями коагуляционного потенциала крови в сторону гиперкоагуляции за счет повышения

агрегационной и адгезивной активности тромбоцитов и эритроцитов [4]. Назначение антиагрегантов при отсутствии противопоказаний является обязательным компонентом терапии пациентов с разными клиническими проявлениями атеротромбоза, ишемической болезни сердца (ИБС) и прежде всего ХСН [3].

Одним из препаратов, теоретически имеющим преимущества перед ацетилсалициловой кислотой (АСК) у пациентов с ХСН, является трифлузал — 2-гидрокси-4-(трифторметил) бензойная кислота. Препарат имеет двойной антиагрегантный эффект: избирательно блокирует тромбоцитарную циклооксигеназу-1 (ЦОГ-1), что приводит к нарушению синтеза тромбоксана и снижает активность фосфодиэстеразы, в результате чего блокируется кальцийзависимая агрегация тромбоцитов. Кроме того, в отличие от АСК трифлузал не только не снижает синтез простаглицина эндотелием, но обладает дополнительной способностью (путем повышения уровня цГМФ) увеличивать синтез эндотелием оксида азота, то есть обладает плейотропным эндотелиопротекторным эффектом, доказанным как в эксперименте, так и в клинике [10, 14].

Доказательная база клинической эффективности трифлузала достаточно обширна. Учитывая, что "золотым стандартом" антитромбоцитарной терапии является АСК, основные исследования, направленные на изучение эффективности трифлузала, были сравнительными, что, безусловно, увеличивает их доказательную ценность. Так, метаанализ крупных рандомизированных, двойных слепых, многоцентровых исследований по церебральным инфарктам (*TACIP* и *TAPIRSS*) показал, что трифлузал по эффективности не уступает АСК: согласно результатам исследований, частота возникновения сосудистых событий составляла 12,7–19,8 % у пациентов, принимавших трифлузал, и 12,4–28,8 % — у принимавших АСК [6, 11, 13].

Анализ результатов исследований эффективности трифлузала у различных категорий больных по протоколу *Anti-thrombotic Trials Collaboration* также не выявил значимых различий антитромботической эффективности трифлузала и АСК [8]. Частота выявления первичной конечной точки для препаратов была, соответственно, 13,3 % и 12,9 % ($P = 0,87$), отношение шансов — 1,03 (ДИ 95 %, 0,80–1,33) [7, 12]. Более того, субанализ в подгруппе пациентов с каротидным стенозом более чем в 70 % случаев, подтвержденных ангиографией, показал преимущество трифлузала по сравнению с АСК в снижении риска развития ишемических мозговых событий: отношение шансов достижения конечной точки составило 0,3 (ДИ 95 %, 0,10–0,92).

Наряду с высокой эффективностью крайне важным преимуществом трифлузала является его безопасность. Так, частота возникновения геморрагических осложнений на фоне приема трифлузала составила 1,9–2,8 % по сравнению с АСК — 4,0–10,8 % ($P < 0,05$) [9].

Итак, несмотря на отсутствие прямой доказательной базы, механизм действия трифлузала и результаты клинических исследований эффективности и безопасности его применения позволяют предположить, что препарат является потенциально полезным для профилак-

тики тромботических осложнений у больных с ХСН и синусовым ритмом.

Целью работы было изучение влияния трифлузала на функциональное состояние эндотелия (ФСЭ), гемоваскулярного гомеостаза, уровень аутоантител и клиническое течение ХСН у больных пожилого возраста.

Обследуемые и методы. Обследовано 30 больных в возрасте 60–74 лет со стабильной стенокардией напряжения II–III ФК, СН IА–IБ ст. (ФВЛЖ < 45 %). Возможными дополнительными критериями включения были гипертоническая болезнь (ГБ) I–II ст. и сахарный диабет 2 типа с легким течением в состоянии компенсации. Критерии исключения: острый ИМ, нестабильная стенокардия, пороки сердца, диастолическая дисфункция левого желудочка, рефрактерные к лечению СН и ГБ, хроническая почечная и печеночная недостаточность, онкологические заболевания, соматическое заболевание, способное повлиять на результаты исследования, сосудистая деменция или другие мнестические нарушения, а также отказ от участия в исследовании.

Клиническое обследование пациентов проводили в соответствии с принятыми стандартами диагностики ИБС и СН (Рекомендации Украинской ассоциации кардиологов по диагностике и лечению сердечно-сосудистых заболеваний, Киев, 2012 г.).

ФСЭ оценивали методом лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) на двухканальном лазерном доплеровском флоуметре ЛАКК-2 (Россия) на средней трети внутренней поверхности предплечья [2, 5]. Агрегационную активность тромбоцитов изучали на двухканальном лазерном анализаторе агрегации тромбоцитов 230LA (Биола, Россия) турбидиметрическим методом. Также исследовали вязкость крови с помощью ротационного вискозиметра АКР-2 (Россия) при скоростях сдвига 20 с^{-1} , 100 с^{-1} , 200 с^{-1} с расчетом индекса деформируемости эритроцитов (ИДЭ), который является соотношением вязкости крови при скорости сдвига 100 с^{-1} и 200 с^{-1} , а также индекса агрегации эритроцитов (ИАЭ), который рассчитывали как частное показателя вязкости крови при скорости сдвига 20 с^{-1} и вязкости крови при скорости сдвига 100 с^{-1} . Уровень аутоантител к *TrM-03*, *ANCA*, *eNOS*, *Pl-gen*, (ООО "Иммункулус", Россия) определяли на ИФА-анализаторе *StatFax 2100* (США) иммуноферментным методом.

Согласно дизайну исследования, стандартную терапию ХСН (ингибиторы АПФ, бета-блокаторы, диуретики, антагонисты альдостерона, блокаторы рецепторов ангиотензина II) пациентам дополнили назначением препарата трифлузал — "Дисгрэн" (*Grupo Uriach*, Испания) — по 300 мг 3 раза в сутки во время приема пищи продолжительностью 3 мес.

Статистическую обработку данных проводили с использованием *t*-критерия Стьюдента.

Результаты и их обсуждение. Согласно полученным данным, трифлузал оказывал комплексное воздействие на состояние гемоваскулярного гомеостаза. При этом выявлено достоверное снижение уровня спонтан-

ной и индуцированной агрегации тромбоцитов (табл. 1). Уровень агрегационной активности кровяных пластинок после лечения снизился до возрастной нормы, что свидетельствует об эффективной профилактике внутрисосудистого микротромбообразования при использовании трифлузала. В пользу этого свидетельствует и достоверное снижение уровня аутоантител к тромбоцитам (*TrM-03*) — показателя измененной структуры и повышенной протромботической активности кровяных телец (рис. 1).

Таблица 1

Влияние трифлузала ("Дисгрена") на агрегационную активность тромбоцитов у больных пожилого возраста с ХСН, % ($M \pm m$)

Агрегация	До лечения	Сдвиг после лечения
Спонтанная	4,27 ± 0,50	-2,02 ± 0,09*
Адреналининдуцированная	54,09 ± 5,20	-26,97 ± 2,40*
АДФ-индуцированная	53,86 ± 4,70	-32,13 ± 3,40*

Примечание (здесь и в табл. 2): * — достоверность сдвига после лечения $P < 0,05$.

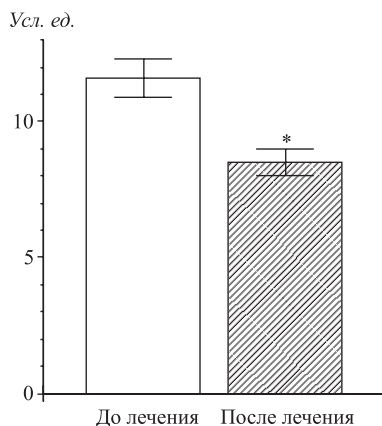


Рис. 1. Влияние трифлузала ("Дисгрена") на уровень аутоантител к *TrM-03* у больных пожилого возраста с ХСН; (здесь и на рис. 2) * — $P < 0,05$ по сравнению с до лечения.

Результаты проведения ЛДФ показали, что наряду с антиагрегантной, препарат обладает также эндотелиопротекторной эффективностью. Так, на фоне терапии наблюдался достоверный прирост уровня микроциркуляции при проведении пробы с реактивной гиперемией (рис. 2). Этот эффект объясняется доказанной способностью препарата стимулировать выработку простаглицлина (второго по значимости эндотелиального вазодилататора), а также увеличением активности фермента синтеза NO — эндотелиальной NO-синтазы (*eNOS*). В пользу наличия модулирующего воздействия трифлузала на активность *eNOS* свидетельствует достоверное снижение титра аутоантител к ферменту — ($7,50 \pm 0,50$) усл. ед. и ($6,0 \pm 0,4$) усл. ед., соответственно.

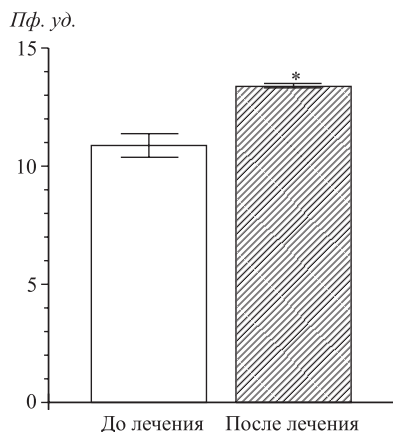


Рис. 2. Влияние трифлузала ("Дисгрена") на функциональное состояние эндотелия у больных пожилого возраста с ХСН (по данным ЛДФ, проба с реактивной гиперемией).

Эти данные имеют очень важное клиническое значение, поскольку, согласно современным представлениям, длительное течение хронической сосудистой патологии и терапия препаратами, стимулирующими активацию *eNOS*, приводят к снижению активности фермента (данный механизм описан в современной литературе как одна из основных причин снижения эндотелиопротекторной эффективности сосудистой терапии у больных с ХСН). Следует отметить особую актуальность данной проблемы у больных с ХСН, для которых истощение функциональных резервов эндотелиоцитов является одним из основных патогенетических механизмов прогрессирования заболевания и развития неблагоприятных исходов. О значимости *eNOS*-функции в уменьшении выработки *NO* у обследованных пациентов свидетельствует наличие достоверной корреляции уровня аутоантител к ферменту с маркером вазодилатирующей способности эндотелия — уровнем эндотелийзависимой вазодилатации (по результатам пробы с реактивной гиперемией).

Одновременно с активацией *NO*-синтезирующей функции имело место уменьшение выраженности локальных воспалительных реакций: снижение титра аутоантител к *ANCA* — ($21,0 \pm 5,5$) усл. ед. и ($8,5 \pm 2,2$) усл. ед., соответственно.

Комплексное воздействие на ФСЭ и снижение агрегационной активности тромбоцитов явились основой для улучшения реологических свойств крови. Согласно результатам вискозиметрии, на фоне терапии трифлузалом наблюдалось уменьшение вязкости крови при различных скоростях сдвига, а также уменьшение ИАЭ (табл. 2).

Таким образом, терапия трифлузалом способствовала устойчивой стабилизации системы гемоваскулярного гомеостаза, следствием чего явилось увеличение перфузии тканей: уровень прироста микроциркуляции — интегрального показателя, характеризующего состояние кровотока в микрососудах, — составил после лечения 3,6 пф. ед., что

достоверно выше, чем до назначения препарата — 2,1 пф. ед. ($P < 0,05$).

Таблица 2

Влияние трифлузала ("Дисгрена") на вязкость крови у больных пожилого возраста с ХСН, мПа·с ($M \pm m$)

Показатель	До лечения	Сдвиг после лечения
Скорость сдвига		
20 с ⁻¹	4,61 ± 0,08	-0,56 ± 0,05*
100 с ⁻¹	4,00 ± 0,08	-0,48 ± 0,05*
200 с ⁻¹	3,84 ± 0,10	-0,12 ± 0,08*
ИАЭ	1,16 ± 0,005	-0,03 ± 0,003*
ИДЭ	1,03 ± 0,001	-1,05 ± 0,002

Одновременно с улучшением физического состояния пациентов — результаты теста с 6-минутной ходьбой свидетельствуют о достоверном увеличении длины дистанции со (175,0 ± 1,8) м до (310,0 ± 2,5) м ($P < 0,05$) — терапия трифлузалом способствовала улучшению качества их жизни. Об этом свидетельствуют результаты заполнения Миннесотского опросника: уровень качества жизни до лечения составлял (49,7 ± 3,0) балла, после лечения — (32,7 ± 3,2) балла ($P < 0,05$).

Таким образом, представленные данные свидетельствуют о том, что эффективная коррекция состояния гемоваскулярного гомеостаза способствует улучшению не только кровоснабжения органов и тканей у больных с ХСН, но и физического состояния и качества жизни пациентов. Поэтому использование препарата трифлузал у данной категории пациентов может улучшить не только клиническое течение заболевания, но и его прогноз.

Список использованной литературы

- Беловол А. Н., Князькова И. И. Хроническая сердечная недостаточность у людей пожилого возраста // Искусство врачевания. — 2011. — 5, № 6. — С. 81–82.
- Козлов В. И., Мач Э. С. Инструкция по применению компьютеризированного лазерного анализатора микроциркуляции ЛАКК-02. — М.: Медицина, 2002. — 20 с.
- Косарев В. В., Бабанов С. А. Антиагреганты при ишемической болезни сердца: состояние проблемы // Consilium medicum. — 2012. — 12, № 5. — С. 24–30.
- Косарев В. В., Бабанов С. А. Клиническая фармакология тиенопиридинов и их место в терапии ишемической болезни сердца // Consilium medicum. — 2012. — 14, № 1. — С. 34–40.
- Крупаткин А. И., Сидоров В. В. Лазерная доплеровская флоуметрия микроциркуляции крови. — М.: Медицина, 2005. — 254 с.
- Albert G. W., Amarenco P., Easton J. D. et al. Antithrombotic and thrombolytic therapy for ischemic stroke: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy // Chest. — 2004. — 126. — P. 483–512.
- Caneschi S., Bonaventuri C., Finzi F. Ischemic cerebrovascular disease: treatment with various anti-platelet aggregation drugs. Clinical followup of 80 patients (22–34 months) // Minerva Med. — 1985. — 76. — P. 1933–1943.

25. *Collaborative meta-analysis of randomized trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients // Br. Med. J.* — 2002. — **324**. — P. 71–86.
26. *Culebras A. Triflusal: an effective antiplatelet agent with significantly lower hemorrhagic risk than ASA // Today's Ther Trends.* — 2001. — **19**, № 3. — P. 271–281.
27. *Gonzalez-Correa J. A., Arrebola M. M., Urena I. M. et al. Protective effect of triflusal and its main metabolite HTB in an in vitro model of anoxia-reoxygenation in rat brain slices: comparison with acetylsalicylic and salicylic acids // Naunyn Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* — 2005. — **371**. — P. 81–88.
28. *Jennings L. K., Saucedo J. F. Antiplatelet and anticoagulant agents: key differences in mechanisms of action, clinical application, and therapeutic benefit in patients with non-ST-segment-elevation acute coronary syndromes // Curr. Opin. Cardiol.* — 2008. — **23**, № 4. — P. 302–308.
29. *Prieto M. A., De La Cruz J. P., Del Prado M. F. et al. Influence of triflusal on platelet activation after coronary artery bypass graft // Blood Coagul Fibrinolysis.* — 2000. — **11**, № 2. — P. 191–197.
30. *The European Stroke Initiative Executive Committee and the EUSI Writing Committee. European Stroke Initiative recommendations for stroke management: update 2003 // Cerebrovasc. Dis.* — 2003. — **16**. — P. 311–337.
31. *Uriach J. Cia S. A., Miguel L. S. et al. Triflusal: summary of product characteristics. A 4-trifluoromethyl derivative of salicylate, triflusal, stimulates nitric oxide production by human neutrophils: role in platelet function // Eur. J. Clin. Invest.* — 2003. — **30**, № 9. — P. 811–817.

Поступила 24.02.2014

КОРЕКЦІЯ ТРИФЛУЗАЛОМ СТАНУ ГЕМОВАСКУЛЯРНОГО ГОМЕОСТАЗУ, ЕНДОТЕЛІЮ ТА РІВНЯ АУТОАНТИТІЛ У ХВОРИХ ЛІТНЬОГО ВІКУ З ХСН

**В. Ю. Жарінова, Ж. С. Бутинець, Л. М. Кахановська,
Л. А. Павленко, І. А. Самоць**

Державна установа "Інститут геронтології
ім. Д. Ф. Чеботарьова НАМН України" 04114 Київ

Обстежено 30 хворих у віці 60–74 років зі стабільною стенокардією напруги II–III ФК, СН ІА–ІБ ст. (ФВЛШ < 45 %), які на додаток до стандартної терапії протягом 3 міс отримували антиагрегантне лікування трифлузалом. Показано, що трифлузал знижує рівень спонтанної та індукованої агрегації тромбоцитів, підвищує рівень мікроциркуляції, зменшує вираженість локальних запальних реакцій. Ефективна корекція стану гемоваскулярного гомеостазу сприяє не тільки поліпшенню кровопостачання органів і тканин у хворих літнього віку з ХСН, але і покращує фізичний стан і якість життя пацієнтів.

**CORRECTION OF THE STATUS OF HEMOVASCULAR
HOMEOSTASIS, ENDOTHELIUM AND AUTOANTIBODIES
LEVEL WITH TRIFLUSAL
IN THE GERIATRIC PATIENTS WITH CHF**

**V. Y. Zharinova, Zh. S. Butynets, L. N. Kakhanovskaia,
L. A. Pavlenko, I. A. Samots**

State Institution "D. F. Chebotarev Institute of Gerontology
NAMS Ukraine", 04114 Kyiv

Examined were 30 patients aged 60–74 with stable exertional angina FC II–III, IIА–IIВ СН IIА–IIВ. (LVEF < 45 %), who, in addition to standard therapy, received for 3 months antiplatelet treatment with triflusal. The results obtained showed triflusal to decrease the level of spontaneous and induced platelet aggregation, increase the microcirculation level, and decrease the intensity of local inflammatory reactions. Effective correction of the state of hemovascular homeostasis contributes not only to the improvement of the blood supply to organs and tissues in the geriatric patients with CHF, but also improves patient's physical condition and quality of life.

Сведения об авторах

Отдел клинической физиологии и патологии внутренних органов (ОКФПВО)

Жаринова В. Ю. — гл.н.с., д.м.н., професор (alikh2002@ukr.net)

Бутынец Ж. С. — аспирант

Самоць И. А. — м.н.с.

Кардиологическое отделение при ОКФПВО

Л. Н. Кахановская — врач

Отделение терапии с дневным стационаром

Л. А. Павленко — зав. отделением, к.м.н.