

УДК 616-005.1-08:616.153.9:616.127-005.4

Л.А. Федотова*Государственное учреждение «Крымский государственный медицинский университет им. С.И. Георгиевского», Симферополь*

Функциональная активность гемостаза и фибринолиза у пациентов с ишемической болезнью сердца в динамике кардиоцитопротекторной терапии

АННОТАЦИЯ

Цель работы – изучить динамику отдельных показателей системы свертывания крови и фибринолиза у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) в процессе кардиоцитопротекторной терапии.

Под наблюдением находились 60 больных с ИБС, стенокардией напряжения II–III функционального класса, средний возраст которых составил $58,1 \pm 5,6$ года.

Результаты исследования свидетельствуют о том, что под влиянием монотерапии препаратом кардиоцитопротекторного действия кардонатом у пациентов с ИБС отмечается тенденция к восстановлению физиологического уровня естественного антикоагулянта антитромбина III, кровяного активатора плазминогена и ингибиторного потенциала. Процесс нормализации нарушений гемостаза и фибринолиза у пациентов с ИБС происходил более интенсивно при проведении комбинированной кардиоцитопротекторной терапии с использованием кардоната + милдроната. Включение в комбинацию вышеуказанных препаратов блокатора потенциалзависимых каналов амлодипина не потенцировало степень нормализационных сдвигов.

Ключевые слова:

гемостаз, фибринолиз, ишемическая болезнь сердца, кардиоцитопротекторная терапия.

Согласно современным представлениям, одним из основных механизмов развития и прогрессирования ишемической болезни сердца (ИБС) является дестабилизация гемоваскулярного гемостаза. Нарушение функционального состояния эндотелия, повышение агрегационной активности тромбоцитов, вязкости крови играют роль триггера развития ИБС, обуславливая тяжесть течения и прогноз заболевания [4, 8].

Снижение антикоагулянтной активности крови и угнетение фибринолиза вследствие повышения содержания ингибиторов активации плазминогена и антиплазминов, в том числе быстрого действия, отмечают у большинства больных с хронической коронарной недостаточностью вследствие выраженного атеросклеротического поражения венечных артерий сердца независимо от наличия синдрома артериальной гипертензии. Гиперкоагуляция крови и понижение фибринолиза как компенсаторная реакция наблюдались при ИБС в 8–39% и 1–14%

случаев соответственно [4, 8]. У отдельных больных повышение фибринолиза почти в 2 раза превысило норму и было тесно связано с увеличением активности кровяного активатора плазминогена. Есть основания полагать, что это следовые реакции умеренной гиперкоагуляции крови, в ответ на которую для поддержания гемостатического равновесия вслед за высвобождением из сосудистого русла тромбопластических субстанций происходит выброс активаторов плазминогена с образованием плазмина и повышением фибринолиза. Эта реакция не быстротечна и имеет определенную экспозицию, несмотря на то, что в ответ на образование плазмина в крови нарастает уровень антиплазминов. Вместе с тем резервные возможности фибринолитической системы крови при хронической коронарной недостаточности сохранены лишь у части больных, у большинства же они снижены. Это может быть связано как с истощением компенсаторно-приспособительных реакций, так и с угнетением фибрино-

лиза вследствие нарастания ингибиторного потенциала крови, блокирующего фибринолитический процесс [1].

В развитии и прогрессировании ИБС важную роль играют метаболические нарушения вследствие острой и хронической гипоксии миокарда [3, 7]. Успехи в изучении обменных процессов обусловлены возрастающим интересом к метаболической терапии и, в частности, возможности использования эндогенных регуляторов энергетических процессов в условиях патологии (ишемии) [2].

Данные многочисленных публикаций свидетельствуют о том, что метаболическая терапия позволяет положительно влиять на течение болезни, а также создает предпосылки для повышения эффективности плановой терапии. Следует отметить, что эффективность метаболической терапии повышается в случае длительного ее применения [5, 6].

Цель исследования – изучить динамику отдельных показателей системы свертывания крови и фибринолиза у пациентов с ИБС в процессе кардиоцитопротекторной терапии.

Материалы и методы исследования

Под наблюдением находились 60 больных со стенокардией напряжения II–III функционального класса, средний возраст которых составил $58,1 \pm 5,6$ года. Длительность ИБС колебалась в диапазоне от 1 года до 14 лет и в среднем составила $9,1 \pm 0,3$ года. Диагноз ИБС устанавливали на основании типичной клинической картины стенокардии покоя или напряжения, наличия документированного инфаркта миокарда в анамнезе, рубцовых изменений миокарда или признаков хронической коронарной недостаточности по данным ЭКГ, стойких или упорно рецидивирующих нарушений ритма сердца и проводимости, не связанных с воспалительными и дистрофическими поражениями сердца иного генеза, рентгенологических признаков поражения аорты, стойких нарушений липидного обмена, особенно атерогенных типов гиперлипидемии. В сомнительных случаях для подтверждения диагноза проводили тредмилл-тест.

До включения в исследование больные получали ранее подобранную антиангинальную терапию (бета-адреноблокаторы, статины, ингибиторы АПФ, диуретики). Все больные были распределены на три группы. Первую группу составили пациенты, принимавшие кардонат. Во вторую группу вошли больные, в лечении которых использовали сочетание двух кардиоцитопротекторов – кардоната и милдроната. Третью группу составили пациенты, принимавшие комбинацию милдроната, кардоната и блокатора потенциалзависимых кальциевых каналов – амлодипина. Вышеуказанные препараты назначали в следующих дозах: милдронат по 500 мг в сутки, кардонат по 1 капсуле 3 раза в день, амлодипин 5–10 мг в сутки. После выписки из стационара пациенты продолжали подобранную терапию. Наблюдение за больными проводили на протяжении 8 нед. Группу сравнения (контрольная группа) составили 20 практически здоровых пациентов, которые по возрасту и полу не отличались от обследованных пациентов с ИБС.

Показатели гемостаза и фибринолиза определяли при помощи тест-систем «Лаксема» (Чехия) в крови и суточной моче. Исследования проводили дважды – до и после лечения. Статистические расчеты проводили с использованием пакета прикладных программ Statistica 10, Microsoft Excel. При анализе применяли метод вариационной статистики (вычисляли такие показатели, как среднее значение, среднестатистическая медиана, стандартное отклонение).

Результаты исследования и их обсуждение

Динамика отдельных показателей гемостаза и фибринолиза в процессе комбинированной кардиоцитопротекторной терапии отражена в таблице.

Из данных таблицы следует, что средние величины уровня фибриногена в крови больных существенно не отличались ни до, ни после лечения, хотя и превышали показатели контрольной группы. Изменения происходили в диапазоне допустимых физиологических колебаний, и по этой причине не могли расцениваться как патологические (см. таблицу).

При анализе одного из главных действующих факторов антикоагулянтного потенциала и маркера внутрисосудистого свертывания крови видно, что снижение этого показателя отмечалось у больных ИБС до начала лечения, независимо от обследуемой группы. В процессе лечения наблюдалась нормализация активности АТ III в крови пациентов, что, несомненно, является позитивным фактором. В частности, в группе больных, принимавших кардонат, в результате терапии активность АТ III составила $95,4 \pm 1,3\%$, что в среднем на 8,3% превышало исходно низкий уровень ($p_2 < 0,05$) и практически соответствовало показателю контрольной группы ($p_1 > 0,05$). В группе лечившихся комбинацией кардоната и милдроната, зафиксированная при повторном обследовании активность АТ III составила $96,1 \pm 1,4\%$ ($p_1 > 0,05$), то есть достигала диапазона нормы. В группе получавших комбинацию вышеуказанных кардиоцитопротекторов с амлодипином активность АТ III при заключительном обследовании также достоверно превысила низкий первоначальный уровень и составила $96,1 \pm 3,3\%$ ($p_2 < 0,05$), что соответствует физиологическим величинам ($p_1 > 0,05$).

Изучение активности системы фибринолиза у обследуемых больных показало незначительное ее угнетение по отдельным показателям с последующей их нормализацией в процессе лечения. Свидетельством сказанному являлась динамика суммарной фибринолитической активности (СФА). В частности, если СФА в группе получавших кардонат при первичном исследовании составила $84,2 \pm 3,1\%$, при норме $100 \pm 4,2\%$ ($p_1 < 0,05$), то по окончании лечения этот показатель достоверно увеличился на 12,1% ($p_2 < 0,05$), достигнув физиологического уровня ($p_1 > 0,05$). Аналогичная динамика, как видно из таблицы, была характерна и для пациентов двух других обследуемых групп, которые получали комбинированную терапию. Указанные выше изменения в значительной степени обусловлены нарастанием в процессе лечения активаторной активности крови. Так, во всех трех

Таблиця

Динамика отдельных показателей свертывающей системы и фибринолиза у больных ИБС в процессе кардиоцитопротекторной терапии ($M \pm m$)

Показатель	Контрольная группа (практически здоровые лица) n=20	Первая группа (n=19)		Вторая группа (n=21)		Третья группа (n=20)	
		До лечения	После лечения (кардонат)	До лечения	После лечения (кардонат + милдронат)	До лечения	После лечения (кардонат + милдронат + амлодипин)
Фибриноген, г/л	3,1±0,8	3,56±0,15 $p_1 < 0,05$	3,49±0,13 $p_1 < 0,05$ $p_2 > 0,05$	3,82±0,15 $p_1 < 0,05$	3,73±0,14 $p_1 < 0,05$ $p_2 > 0,05$ $p_3 > 0,05$	3,62±0,14 $p_1 < 0,05$	3,53±0,12 $p_1 < 0,05$ $p_2 > 0,05$ $p_4 > 0,05$
Антитромбин III, %	100,0±2,2	87,1±1,8 $p_1 < 0,05$	95,4±1,3 $p_1 > 0,05$ $p_2 < 0,05$	84,3±1,7 $p_1 < 0,05$	96,1±1,4 $p_1 > 0,05$ $p_2 < 0,05$ $p_3 > 0,05$	82,4±2,1 $p_1 < 0,05$	96,1±3,3 $p_1 > 0,05$ $p_2 < 0,05$ $p_4 > 0,05$
Урокиназная активность, %	100,0±9,02	92,4±5,2 $p_1 > 0,05$	96,6±5,1 $p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$	93,4±5,15 $p_1 > 0,05$	96,2±4,8 $p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$ $p_3 > 0,05$	95,2±5,3 $p_1 > 0,05$	94,7±5,13 $p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$ $p_4 > 0,05$
Активаторная активность крови, %	100,0±2,3	90,8±2,1 $p_1 < 0,05$	97,7±3,1 $p_1 > 0,05$ $p_2 < 0,05$	84,5±2,5 $p_1 < 0,05$	95,1±3,4 $p_1 > 0,05$ $p_2 < 0,05$ $p_3 > 0,05$	85,5±3,3 $p_1 < 0,05$	96,2±3,6 $p_1 > 0,05$ $p_2 < 0,05$ $p_4 > 0,05$
Быстродействующие антиплазмины, %	100,0±4,4	113,3±3,4 $p_1 < 0,05$	102,1±4,6 $p_1 > 0,05$ $p_2 < 0,05$	116,2±3,6 $p_1 < 0,05$	105,2±4,8 $p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$ $p_3 > 0,05$	118,2±4,7 $p_1 < 0,05$	104,3±4,6 $p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$ $p_4 > 0,05$
Медленнодействующие антиплазмины, %	100,0±3,5	108,2±4,1 $p_1 < 0,05$	103,1±3,8 $p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$	110,3±4,1 $p_1 < 0,05$	102,2±3,4 $p_1 > 0,05$ $p_2 < 0,05$ $p_3 > 0,05$	111,5±4,1 $p_1 < 0,05$	102,2±3,6 $p_1 > 0,05$ $p_2 < 0,05$ $p_4 > 0,05$
Плазмин, %	100,0±4,5	83,2±3,8 $p_1 < 0,05$	94,9±4,1 $p_1 > 0,05$ $p_2 < 0,05$	85,2±3,8 $p_1 > 0,05$	93,3±4,2 $p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$ $p_3 > 0,05$	82,4±3,6 $p_1 < 0,05$	95,8±4,2 $p_1 > 0,05$ $p_2 < 0,05$ $p_4 > 0,05$
Плазминоген, %	100,0±5,5	86,5±3,2 $p_1 < 0,05$	90,5±3,3 $p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$	87,1±3,5 $p_1 > 0,05$	97,8±3,7 $p_1 > 0,05$ $p_2 < 0,05$ $p_3 > 0,05$	85,3±3,6 $p_1 < 0,05$	97,4±4,1 $p_1 > 0,05$ $p_2 < 0,05$ $p_4 > 0,05$
Суммарная фибринолитическая активность, %	100,0±4,2	84,2±3,1 $p_1 < 0,05$	96,3±4,1 $p_1 > 0,05$ $p_2 < 0,05$	88,2±3,7 $p_1 < 0,05$	98,2±3,5 $p_1 > 0,05$ $p_2 < 0,05$ $p_3 > 0,05$	85,4±3,5 $p_1 < 0,05$	98,8±3,8 $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$ $p_4 > 0,05$

Примечание. p_1 – достоверность различий в сравнении с нормой; p_2 – достоверность различий относительно исходного уровня; p_3 – достоверность различий между первой и второй группами после лечения; p_4 – достоверность различий между второй и третьей группами после лечения.

группах пациентов, принимавших кардиоцитопротекторы, динамика активаторной активности крови была очевидной: в первой группе 90,8±2,1 и 97,7±3,1% до и после лечения соответственно ($p_2 < 0,05$), во второй – 84,5±2,5 и 95,1±3,4% ($p_2 < 0,05$) и в третьей – 85,5±3,3 и 96,2±3,6% ($p_2 < 0,05$). Таким образом, после курса лечения у всех обследованных отмечена нормализация активаторной активности крови ($p_1 > 0,05$).

Менее динамичным был показатель урокиназной активности. Так, активность мочевого активатора плазми-

ногена у больных ИБС в первой группе составила до начала лечения 92,4±5,2%, во второй и третьей – 93,4±5,15 и 95,2±5,3% соответственно. Все вышеуказанные показатели не выходили за пределы нормального диапазона ($p_1 > 0,05$). Величины урокиназной активности, полученные после лечения также не имели статистически достоверных отличий по сравнению с показателями контрольной группы.

Позитивный характер под влиянием лечения носила динамика активности плазминогена и плазмينا в пери-

ферической крови. В частности, в группе пациентов, принимавших кардонат, значительных изменений относительно исходно низкого показателя активности плазминогена не произошло. Однако в двух других группах пациентов, которым была назначена комбинированная кардиоцитопротекторная терапия, динамика была достоверной. Во второй группе зафиксированный показатель составил $97,8 \pm 3,7\%$ ($p_1 > 0,05$), превысив первоначальный уровень на $10,7\%$ ($p_2 < 0,05$). В третьей группе характер изменений в процессе лечения был не менее убедительный – $85,3 \pm 3,6\%$ и $97,4 \pm 4,1\%$ при $p_2 < 0,05$.

Изучение активности ингибиторного звена фибринолиза у больных ИБС в процессе кардиоцитопротекторной терапии показало отчетливую динамику в сторону нормализации. Так, у больных, получавших монотерапию кардонатом уровень медленнодействующих антиплазминов снизился со $108,2 \pm 4,1$ до $103,1 \pm 3,8\%$. Динамика относительно исходного уровня статистически недостоверна, но последний показатель достигал пределов физиологических колебаний ($p_1 > 0,05$). Более показательны нормализационные сдвиги у больных вышеуказанной группы на примере быстродействующих антиплазминов – $113,3 \pm 3,4$ ($p_1 < 0,05$) при первичном обследовании и $102,1 \pm 4,6\%$ ($p_1 > 0,05$) по окончании лечения. В группах больных, которым была назначена комбинированная кардиоцитопротекторная терапия, позитивные изменения отмечались как со стороны показателей быстродействующих, так и медленнодействующих ингибиторов плазмينا. Как видно из представленной таблицы, в отличие от пациентов, лечившихся только кардонатом, различия показателей активности медленнодействующих антиплазминов составили во второй и третьей группах соответственно $8,1$ и $9,3\%$. При этом указанные различия в уровнях ингибитора, зафиксированных до и после лечения достигали степени статистической достоверности ($p_2 < 0,05$). В первой группе, принимавшей только кардонат, выявить достоверную динамику активности антиплазминов не удалось ($p_2 > 0,05$).

Выводы

1. Под влиянием монотерапии препаратом кардиоцитопротекторного действия кардонатом у больных ИБС отмечается тенденция к восстановлению физиологического уровня естественного антикоагулянта антитромбина III, кровяного активатора плазминогена и ингибиторного потенциала.

2. Процесс нормализации нарушений гемостаза и фибринолиза у пациентов с ИБС происходил более интенсивно в процессе комбинированной кардиоцитопротекторной терапии сочетанием кардоната и милдроната.

3. Включение в комбинацию вышеуказанных препаратов блокатора потенциалзависимых каналов амлодипина не потенцировало степень нормализационных сдвигов.

Список литературы

1. Грицюк А.И. Компенсаторные приспособительные реакции свертывающей и фибринолитической систем крови при основных сердечно-сосудистых заболеваниях / А.И. Грицюк // Врач. дело. – 1976. – № 1. – С. 15–20.
2. Коркушко О.В. Современные представления о синдроме миокардиальной ишемии / О.В. Коркушко, В.Ю. Лишневская // Кровообіг та гемостаз. – 2003. – № 1. – С. 8–17.
3. Лишневская В.Ю. Особенности системы гемостаза у пациентов пожилого возраста с ишемической болезнью сердца и фибрилляцией предсердий / В.Ю. Лишневская, Е.В. Покрова // Проблемы старения и долголетия. – 2009. – № 1. – С. 121–125.
4. Лишневская В.Ю. Роль дестабилизации гемоваскулярного гомеостаза в развитии ишемии миокарда у больных с ИБС старших возрастных групп / В.Ю. Лишневская // Укр. терапевт. журн. – 2004. – № 1. – С. 98–103.
5. Моисеенко Б.И. Использование цитопротекции в комбинации с бета-блокаторами у пациентов с ишемической болезнью сердца при плановых оперативных вмешательствах на органах брюшной полости / Б.И. Моисеенко // Междунар. мед. журн. – 2010. – № 4. – С. 104–108.
6. Серкова В.К. Метаболическая кардиоцитопротекция в терапии больных ишемической болезнью сердца: роль парциальных ингибиторов окисления жирных кислот / В.К. Серкова // Рациональная фармакотерапия. – 2008. – № 1. – С. 62–66.
7. Скутницкая Л.Ю. Острый коронарный синдром без стойкого подъема сегмента ST на ЭКГ у больных старческого возраста: рандомизированное сравнение влияния нефракционированного гепарина и фондапаринукса на показатели фибринолиза / Л.Ю. Скутницкая, О.В. Аверков, Ж.Д. Кобалава // Клин. фармакология и терапия. – 2010. – Т. 19 (4). – С. 23–29.
8. Шелег В.А. Причины снижения фибринолитической активности у больных хронической сердечной недостаточностью, обусловленной ишемической болезнью сердца / В.А. Шелег, В.В. Килесса // Таврический медико-биологический вестн. – 2000. – Т. 3, № 2. – С. 138–140.

Функціональна активність гемостазу та фібринолізу у пацієнтів з ішемічною хворобою серця в процесі кардіоцитопротекторної терапії

Л.О. Федотова

РЕЗЮМЕ. Мета – вивчити динаміку окремих показників системи згортання крові і фібринолізу у пацієнтів з ішемічною хворобою серця (ІХС) у процесі кардіоцитопротекторної терапії.

Під спостереженням перебували 60 хворих на ІХС, стенокардію напруження II–III функціонального класу, середній вік яких склав $58,1 \pm 5,6$ року.

Результати дослідження свідчать, що під впливом монотерапії препаратом кардіоцитопротекторної дії кардонатом у пацієнтів з ІХС відзначено тенденцію до відновлення фізіологічного рівня природного антикоагулянта антитромбіну III, кров'яного активатора плазміногену та пригнічувального потенціалу. Процес нормалізації порушень гемостазу і фібринолізу у хворих з ІХС відбувався більш інтенсивно в процесі комбінованої кардіоцитопротекторної терапії з використанням кардонату + мілдронату. Включення в комбінацію вищевказаних препаратів блокатора потенціалзалежних каналів амлодипіну не потенціювало ступінь нормалізаційних порушень.

Ключові слова: гемостаз, фібриноліз, ішемічна хвороба серця, кардіоцитопротекторна терапія.

Functional activity of hemostasis and fibrinolysis in patients with cardiac ischemia in the course of cardiocyte protective therapy

L.A. Fedotova

SUMMARY. Aim. To study the dynamics of the blood clotting system and fibrinolysis in the patients with coronary heart disease during cardiocyte protective therapy.

Subjects and methods. The study included 60 patients aged 58.1 ± 5.6 years with 2nd–3rd class angina pectoris their average.

Results. As a result of mono therapy with the drug Cardonate, possessing cardiocyte-protecting action, the patients with IHD demonstrated the tendency towards a recovery of the physiological level of the natural anticoagulant, antitrombin III, blood plasminogen activator and inhibitory potential. Normalization of the hemostasis and fibrinolysis occurred more intensively when a combined cardiocyte protective therapy with Cardonate and Mildronate was administered. Inclusion into above combination of the calcium channel blocking agent Amlodipine did not potentiate effects of the above combination.

Key words: coronary heart disease, hemostasis, fibrinolysis, cardioprotective therapy

Адрес для переписки:

Лариса Алексеевна Федотова
Симферополь, пер. Бокуна, 29

НОВИНИ

Новые пероральные антикоагулянты для лечения больных с фибрилляцией предсердий.

Фибрилляция предсердий продолжает оставаться основной причиной цереброваскулярной заболеваемости и смертности в результате кардиоэмболического инсульта. Прием пероральных антикоагулянтов позволяет снизить риск развития инсульта более чем на 50%. Использо-

вание в качестве антикоагулянтной терапии антагонистов витамина К требует строгого выполнения схемы лечения и постоянного контроля состояния системы свертывания крови. Зачастую это связано с рядом неудобств для пациентов, вызывает недовольство пациентов, ведет к снижению качества жизни.

Новые пероральные антикоагулянты, такие как прямые ингибиторы фактора Ха (rivaroxaban, apixaban,

edoxaban) и ингибитор тромбина dabigatran предложены в качестве альтернативы для преодоления ограничений, связанных с использованием традиционных антикоагулянтных препаратов. В то же время оптимальные схемы использования этих новых препаратов, безопасность их применения требуют дальнейшего изучения.

Mani H., Lindhoff-Last E. Drug Des Devel Ther., 2014