

## НЕПОСРЕДСТВЕННОЕ И ОТСРОЧЕННОЕ ВЛИЯНИЕ КУРСОВОГО ПРИМЕНЕНИЯ АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВОЙ КИСЛОТЫ НА НЕКОТОРЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ КОАГУЛЯЦИОННОГО ГЕМОСТАЗА

Усанова А.А., Кочетков С.Ю., Зорькина А.В.

ГОУВПО «Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева», медицинский институт, г. Саранск

**Аннотация.** Проведено исследование динамики некоторых параметров коагуляционного гемостаза и содержания тромбоцитов у кроликов под влиянием ацетилсалициловой кислоты. Обнаружено, что на коагуляционном гемостазе отражается как сам прием препарата, так и его прекращение, а изучение показателей в разные временные промежутки после отмены ацетилсалициловой кислоты показало, что направленность эффекта зависит от срока, прошедшего со времени последнего введения. Выявленные изменения позволяют более широко трактовать влияние ацетилсалициловой кислоты на систему гемостаза, а также могут объяснить развитие геморрагических осложнений после отмены препарата.

**Ключевые слова:** ацетилсалициловая кислота, гемостаз, тромбозы, кровотечения

Распространённость различных форм ишемической болезни сердца (ИБС) в России очень велика, причём заболеваемость увеличивается с возрастом. Важную роль в лечении ИБС и профилактике повторных инфарктов миокарда играет приём антитромботических средств. Ацетилсалициловая кислота (АСК) – наиболее широко применяемый с этой целью препарат [1, 4].

Основной (антиромбоцитарный) эффект АСК обусловлен подавлением агрегации тромбоцитов за счёт необратимого ингибирования ЦОГ<sub>1</sub> [4]. Однако было показано, что АСК недостаточно подавляет агрегацию тромбоцитов (определяемую лабораторно) в каждом четвёртом случае, то есть имеется высокая распространённость «аспиринорезистентности», что противоречит положительным клиническим результатам применения препарата [8]. Указанное несоответствие побудило более широко рассматривать спектр антиромботического действия АСК, поэтому в последнее время всё большее значение придают антикоагулянтным эффектам препарата [1]. Выяснилось, что наряду с торможением агрегации тромбоцитов АСК оказывает влияние на другие звенья свертывающей и противосвертывающей систем крови: ингибирует образование фибрина через подавление тромбообразования и функционального состояния фибриногена, активация фибринолиза через высвобождение активаторов плазминогена и «разрыхления» волокон фибрина [2, 3].

Профиль безопасности АСК достаточно велик, что позволяет применять препарат почти у всех больных, которым требуется антиромботическая терапия. Лишь два относительно частых грозных осложнения связаны с её использованием – повышенный риск желудочно-кишечных кровотечений, а также тромбозов при отмене препарата. Риск тромбозов к 10<sup>2</sup> сут после прекращения длительного приёма АСК увеличивается примерно в 2–3 раза как по сравнению с регулярно принимавшими АСК в последние 3 нед, так и по сравнению с непринимавшими её более 6 мес [5, 7]. Более того, хотя профилактическая значимость приёма АСК при атеротромботических заболеваниях не подвергается сомнениям, в ряде исследований обнаружено, что развитие острого коронарного синдрома у регулярно принимающих АСК больных ассоциируется с достоверно худшим исходом, чем у не принимавших препарат длительное время [10], хотя в других исследований эти данные не подтверждаются [9]. Кроме того, у прекративших приём АСК был отмечен и существенно больший риск кровотечений, в том числе и по сравнению с регулярно принимавшими АСК в последние 3 нед [7]. И если склонность к тромбозам частично можно объяснить постдепрессорной гиперактивностью тромбоцитов, подтверждаемой лабораторно [6], то повышение риска кровотечений не укладывается ни в одну концепцию влияния АСК на тромбоциты.

Анализ возможных причин более выраженного клинического эффекта АСК, чем это можно было ожидать исходя из лабораторной активности тромбоцитов, а также одновременного существования двух разнонаправленных сдвигов (с сторону тромботических и геморрагических осложнений) побудил нас обратить внимание на влияние препарата на факторы коагуляционного гемостаза.

**Целью работы** явилось исследование непосредственного и отсроченного влияния АСК на содержание тромбоцитов и некоторые показатели коагуляционного гемостаза у кроликов.

**Материалы и методы.** Исследование было проведено на 20 половозрелых кроликах (13 самцах и 7 самках) породы «шиншилла» массой 3,0–3,8 кг в осенний период. АСК вводили внутривенно зондовым способом в дозе 4 мг/кг. Венозную кровь забирали до начала эксперимента, на 1-е, 7-е, 10-е, 14-е, 17-е, 20-е, 24-е, 27-е, 43-е и 57-е сутки после окончания введения препарата. Оценивали активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), время рекальцификации плазмы (ВР), тромбиновое время (ТВ), протромбиновый индекс (ПТИ), активность антиромбина III (АТ III), концентрацию фибриногена, а также степень тромботеста, этанолового теста и теста на фибриноген Б. Содержание тромбоцитов оценивали в венозной крови, которую забирали в специальные «микроветтты», обработанные цитратом калия в заводских условиях. Результаты представлены в виде средних арифметических величин и ошибок средних (M±m). О достоверности различий судили по критерию Стьюдента, достоверными считали отличия при p < 0,05.

**Результаты.** На фоне введения препарата (на 1 сут после окончания курса) увеличилось ВР на 16,5% по сравнению с исходом (до 84,8±1,92 с; p < 0,0001), концентрация фибриногена – на 26,3% (до 3330,3±86,6 мг/л; p < 0,001), АЧТВ – на 2,5% (до 32,5±0,19 с; p < 0,035), ПТИ – на 18,9% (до 192,8±3,38%; p < 0,0001), активность АТ

III на 9,1% (до  $79,4 \pm 0,4\%$ ;  $p < 0,0001$ ). При этом ВР, ПТИ и активность АТ III увеличились у всех исследуемых животных, а концентрация фибриногена только у одного животного осталась неизменной, а во всех остальных также возросла. В то же время наблюдалась противоположная динамика по ТВ: оно сократилось на 8,6% ( $9,3 \pm 0,13$  до  $8,5 \pm 0,23$  с;  $p < 0,015$ ), причём такая направленность изменений наблюдалась в 3/4 случаев, и лишь у 1/4 животных ТВ осталось на прежнем уровне. Неизменной осталась степень тромботеста — лишь в 1/4 случаев были небольшие его колебания. Количество тромбоцитов на фоне введения препаратов резко возросло: с  $322,3 \pm 22,1$  до  $432,9 \pm 30,7 \cdot 10^9/\text{л}$  ( $p < 0,0001$ ).

После отмены АСК показатели коагуляционного гемостаза также не оставались неизменными.

*Время рекальцификации* плавно нарастало в пробах с 7-х по 17-сутки после отмены АСК, достигнув  $92,9 \pm 0,92$  с, что на 9,6% выше значения на фоне приёма препарата ( $p < 0,003$ ) и на 27,6% — исходного значения ( $p < 0,0001$ ). На 20-е сутки ВР уменьшилось до 83,3 с, то есть на 10,4% по сравнению с предыдущим значением ( $p < 0,0001$ ), однако к 24-м суткам вновь зарегистрирован прирост показателя до уровня 17-х суток. В последующем ВР достоверно снижалось примерно 5–10% с каждым забором и к 57-м суткам достигло  $73,0 \pm 1,09$  с, то есть вернулось к исходному значению ( $72,8 \pm 1,19$  с).

*Активированное частичное тромбопластиновое время* на 7-е сутки уменьшилось на 9,2% по сравнению с данными на фоне приёма препарата ( $p < 0,0001$ ). В последующих двух заборах были лишь незначительные колебания параметра, после чего к 17-м суткам было зарегистрировано резкое снижение АЧТВ до  $28,0 \pm 0,25$  с, что на 13,8% ниже значения на фоне приёма АСК ( $p < 0,0001$ ) и на 11,7% — исходного значения ( $p < 0,0001$ ). Вслед за этим, однако, показатель вернулся к исходным значениям и колебался в диапазоне 31,1–32,0 с до конца наблюдения.

*Концентрация фибриногена* после отмены АСК плавно, но достоверно снижалась на 7-е и 10-е сутки, после чего несколько увеличилась на 14-е сутки (до  $3070,7 \pm 53,6$  мг/л, что лишь немного превышает уровень 7-х суток). В трёх последующих заборах показатель был близок к исходному. На 27-е сутки концентрация фибриногена резко уменьшилась — до  $1998 \pm 139,3$  мг/л, что на 40,0% ниже значения на фоне приёма препарата ( $p < 0,0001$ ) и на 24,2% — исходного значения ( $p < 0,001$ ). В двух последующих пробах показатель восстанавливался, показав повышение на 10,7 и 6,7% по сравнению с предыдущими значениями соответственно.

*Протромбиновый индекс* достоверно снижался после отмены АСК, и если на 7-е сутки это тенденция была выражена умеренно (ПТИ уменьшился на 3,4% по сравнению с предыдущим значением), то к 10-м суткам произошло резкое падение показателя — до  $112,2 \pm 3,73\%$ . В результате ПТИ стал на 41,8% ниже значения на фоне приёма АСК ( $p < 0,0001$ ) и на 30,8% — исходного значения ( $p < 0,0001$ ). К 14-м суткам произошло восстановление показателя  $173,1 \pm 5,46\%$ , и тенденция к возрастанию сохранилась ещё в двух последующих пробах, и к 17-м суткам ПТИ примерно соответствовал уровню 10-х суток, а к 20-м — уровню 7-х суток. После этого данный параметр плавно уменьшался, вернувшись к 43-м суткам к исходной величине.

*Тромбиновое время* на 7-м сутки после отмены АСК не отличалось от данных на фоне приёма препарата. Однако на 10-е сутки зафиксирован резкий скачок показателя — до  $13,3 \pm 0,14$  с, что на 56,8% выше значения на фоне приёма препарата ( $p < 0,0001$ ) и на 43,3% — исходного значения ( $p < 0,0001$ ). Затем показатель также скачкообразно снизился до уровня, близкого к исходному, а с 17-х по 24-е сутки вновь был ниже исходных значений, достигнув минимума на 20-е сутки ( $8,3 \pm 0,19$  с). Начиная с 27-х суток, колебания ТВ были незначительными.

*Активность антитромбина III* после отмены АСК длительное время держалась примерно на одном уровне, изменяясь в узком интервале значений — от 80,0 до 80,6%. С 20-х было зафиксировано плавное достоверное нарастание показателя в трёх последовательных пробах, примерно на 1,9–2,2% с каждым забором, в результате чего активность АТ III к 27-м суткам достигла  $85,0 \pm 0,25\%$ . После этого чётко наметилось снижение параметра — он уменьшался по сравнению с предыдущими значениями на 5,2 и 4,7% соответственно к 43-м и 57-м суткам после отмены АСК ( $p < 0,0001$  для обоих значений).

*Степень тромботеста* на 7-е и 10-е сутки не отличалась от таковой на фоне приёма препарата, а на 14-е сутки она даже несколько снизилась, хотя и не достоверно. Однако затем показатель начал увеличиваться, совершив скачок до  $5,3 \pm 0,14$  ст. к 24-м суткам, что на 14,1% больше предыдущего значения ( $p < 0,001$ ) и на 21,1% — значений на фоне приёма препарата и исходного уровня ( $p < 0,0001$ ). Затем последовало столь же резкое снижение параметра к 27-м суткам, после чего колебания были незначительными.

*Содержание тромбоцитов* оставалось выше исходного до 24-х суток после отмены АСК. Начальная тенденция к снижению показателя сменилась к 14-м суткам противоположной, а на 20-е сутки были зафиксирован скачкообразный рост — содержание тромбоцитов достигло  $539,4 \pm 49,2 \cdot 10^9/\text{л}$ , что на 34,2% больше предыдущего значения ( $p < 0,001$ ), на 24,6% — значения на фоне приёма АСК ( $p < 0,0005$ ) и на 67,4% — исходного значения ( $p < 0,005$ ). Столь же резко показатель снизился к 24-м суткам, а на 27-е сутки его значение ( $301,3 \pm 26,2 \cdot 10^9/\text{л}$ ) было даже несколько меньше исходного ( $p > 0,05$ ), после чего содержание тромбоцитов колебалось в диапазоне значений, близких к исходным.

Исследуемые маркёры тромбеморрагического синдрома (тест на фибриноген Б, этаноловый тест и РФМК-тест) на протяжении эксперимента оставались отрицательными.

**Обсуждение.** На фоне приёма АСК наблюдались как прокоагуляционные (увеличение концентрации фибриногена, ПТИ и количества тромбоцитов, снижение ТВ), так и гипокоагуляционные сдвиги (увеличение ВР, АЧТВ и активности АТ III). Однако большинство этих изменений было, хотя и достоверным, но невыраженным, за исключением повышения содержания фибриногена и тромбоцитов (на 26,3 и 34,3% соответственно).

После отмены АСК наблюдались выраженные изменения коагуляционного гемостаза, при чём их разная направленность говорит о фазных реакциях.

К 7-м суткам наметилась лишь небольшая тенденция к снижению коагуляционного потенциала: немного увеличились ВР и активность АТ III, уменьшились концентрация фибриногена и ПТИ. К 10-м суткам нарастание гипокоагуляционного потенциала стало выраженным: значительно снизились ПТИ и концентрации фибриногена, увеличились ВР и ТВ. Эти изменения можно трактовать как компенсаторную реакцию — в многочисленных исследованиях установлено, что к 9–12 суткам после отмены АСК возникает гиперактивность тромбоцитов [6, 7]. Снижение количества тромбоцитов по сравнению с предыдущими результатами косвенно свидетельствует о повышенном их расходе.

В дальнейшем, напротив, наблюдалось смещение баланса в сторону гиперкоагуляции: к 14-м суткам возросла концентрация фибриногена; АЧТВ уменьшалась и достигла минимума на 17-е сутки после отмены АСК; выявлено плавное возрастание ПТИ с максимумом на 20-е сутки; ТВ снизилось и оставалось в диапазоне наименьших значений на 17–20-е сутки; зарегистрировано нарастание степени тромботеста с пиком на 24-е сутки. Кроме того, содержание тромбоцитов резко увеличилось к 20-м суткам после отмены АСК, что в сочетании с их предполагаемой повышенной активностью также свидетельствует о повышении тромбогенности крови.

После 24-х суток происходит постепенная стабилизация исследуемых параметров: их колебания становятся сглаженными, а сами значения в большинстве случаев приближаются к исходным.

**Выводы.** Приём ацетилсалициловой кислоты приводит к изменениям в коагуляционном звене гемостаза, которые, возможно, носят компенсаторный характер. После отмены препарата наблюдаются выраженные изменения гемокоагуляционного потенциала: сначала в сторону гипокоагуляции (к 10-м суткам), а затем — гиперкоагуляции (к 17–20-м суткам). Выявленные изменения позволяют более широко трактовать действие ацетилсалициловой кислоты на систему гемостаза, а также могут объяснить развитие геморрагических осложнений после отмены препарата.

#### Литература

1. Кропачева Е.С. Аспирин как безопасная основа антитромботической терапии // Атмосфера. Кардиология. – 2008. – № 1. – С. 8–12.
2. Михайлова И.Е., Перепеч Н.Б. Ацетилсалициловая кислота: сфера клинического применения и доказательства эффективности // Русский Медицинский Журнал. – 2007. – № 15. – С. 1602–1609.
3. Остроумова О.Д. Ацетилсалициловая кислота – препарат номер один для лечения сердечно-сосудистых заболеваний. Основные показания к применению, клинические преимущества, эффективные дозы и пути повышения переносимости // Русский Медицинский Журнал. – 2003. – № 5. – С. 253–255.
4. Панченко Е.П. Концепция атеротромбоза – основа патогенеза сердечно-сосудистых заболеваний. Основные направления антитромботической терапии // Русский медицинский журнал. – 2005. – № 7. – С. 433–439.
5. Чудакова Е.А., Кулбаисов А.М., Галяутдинов Г.С. Гемостазиологические показатели у больных с острым коронарным синдромом на фоне различных видов антитромботической терапии // XIV Российский национальный конгресс «Человек и лекарство» сборник материалов конгресса (тезисы докладов) – М., 2007. – С. 460–461.
6. Beving H., Zhao C., Albage A., Ivert T. Abnormally high platelet activity after discontinuation of acetylsalicylic acid treatment // Blood Coagul Fibrinolysis. – 1996. – N. 7(1). – P. 80–84.
7. Collet J.P., Montalescot G., Blanchet B. et al. Impact of prior use or recent withdrawal of oral antiplatelet agents on acute coronary syndromes // Circ. – 2004. – N. 110. – P. 2361–2367.
8. Hankey G.J., Eikelboom J.W. Aspirin resistance // Lancet. – 2006. – V. 367. – P. 606–617.
9. Portnay E., Foody J., Rathore S. et al. Prior aspirin use and outcomes in elderly patients hospitalized with acute myocardial infarction // JACC. – 2005. – V. 46, N. 6. – P. 967–974.
10. Santopinto J., Gurfinkel E., Torres V. et al. Prior aspirin users with acute non-ST-elevation coronary syndromes are at increased risk of cardiac events and benefit from enoxaparin // Am Heart J. – 2001. – V. 141, N. 4. – 566–572.
11. Сборник научных тезисов и статей «Здоровье и образование в XXI веке». 2009. Т. 11. № 4.
12. Сборник научных тезисов и статей «Здоровье и образование в XXI веке». 2008. Т. 10. № 4.
13. Сборник научных тезисов и статей «Здоровье и образование в XXI веке». 2007. Т. 9. № 4.
14. Сборник научных тезисов и статей «Здоровье и образование в XXI веке». 2006. Т. 8. № 4.
15. Сборник научных тезисов и статей «Здоровье и образование в XXI веке». 2005. Т. 7. № 4.
16. Сборник научных тезисов и статей «Здоровье и образование в XXI веке». 2004. Т. 6. № 4.
17. Сборник научных тезисов и статей «Здоровье и образование в XXI веке». 2003. Т. 5. № 4.
18. Сборник научных тезисов и статей «Здоровье и образование в XXI веке». 2002. Т. 4. № 4.
19. Сборник научных тезисов и статей «Здоровье и образование в XXI веке». 2001. Т. 3. № 4.
20. Сборник научных тезисов и статей «Здоровье и образование в XXI веке». 2000. Т. 2. № 1.
21. Электронный сборник научных трудов «Здоровье и образование в XXI веке». 2009. Т. 11. № 12.
22. Электронный сборник научных трудов «Здоровье и образование в XXI веке». 2008. Т. 10. № 12.
23. Электронный сборник научных трудов «Здоровье и образование в XXI веке». 2007. Т. 9. № 12.
24. Электронный сборник научных трудов «Здоровье и образование в XXI веке». 2006. Т. 8. № 12.

25. Электронный сборник научных трудов «Здоровье и образование в XXI веке». 2005. Т. 7. № 12.
26. Электронный сборник научных трудов «Здоровье и образование в XXI веке». 2004. Т. 6. № 12.
27. Электронный сборник научных трудов «Здоровье и образование в XXI веке». 2003. Т. 5. № 12.
28. Электронный сборник научных трудов «Здоровье и образование в XXI веке». 2002. Т. 4. № 2.
29. Электронный сборник научных трудов «Здоровье и образование в XXI веке». 2001. Т. 3. № 2.
30. Электронный сборник научных трудов «Здоровье и образование в XXI веке». 2000. Т. 2. № 1.

#### **DIRECT AND EXTENDED INFLUENCE OF ACETYLSALICYLIC ACID ON BLOOD COAGULATION**

*Usanova A.A., Kochetkov S.Yu., Zorkina A.V.*

*Mordovian State University, Medicine Institute*

*Saransk, 430005, Bolshevikskaya st, 68*

**Resume.** We studied a short-term administration of acetylsalicylic acid and followed up for up to 57 days after its withdrawal 20 rabbits for some parameters of blood coagulation and number of platelet. There was a significant change of studied parameters in comparison with initial amount and time dependence of this changes after aspirin withdrawal. The observed influence helps to explain the deleterious effects of aspirin withdrawal on thrombosis and bleeding events.

**Key Words:** aspirin, acetylsalicylic acid, withdrawal, blood coagulation, hemostasis, thrombosis, bleeding