

ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ ОКСИКАРДИНА НА ГЕМОСТАЗ И РЕОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА КРОВИ У БОЛЬНЫХ СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИЕЙ

Сунь Жунь Хуань, Волов Н.А., Соболева В.Н., Отарова С.М., Люсов В.А.*

Российский государственный медицинский университет, кафедра госпитальной терапии №1, Москва

Резюме

В работе оценивалось влияние оксикардина на систему гемостаза и реологические свойства крови у больных стабильной стенокардией. Обследовано 82 больных стенокардией напряжения II-III функционального класса. Всем больным проводилось изучение основных показателей гемостаза, вязкости крови, агрегации и деформируемости эритроцитов. Курсовое применение оксикардина приводило к достоверному уменьшению агрегационной способности тромбоцитов без существенного влияния на плазменное звено гемостаза. Было выявлено снижение вязкости крови при скорости сдвига 20 с^{-1} и индекса агрегации эритроцитов. Использование оксикардина на фоне постоянного приема ацетилсалициловой кислоты способствовало дальнейшему снижению функциональной активности тромбоцитов. Полученные результаты свидетельствуют об антиагрегационном действии оксикардина и способности препарата улучшать реологические свойства крови.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, гемостаз, агрегация тромбоцитов, вязкость крови.

Ишемическая болезнь сердца, развивающаяся вследствие атеросклеротического поражения коронарных артерий, является основной причиной инвалидизации, социальной дезадаптации и смертности трудоспособного населения во всех странах мира [5]. При стабильном течении стенокардии напряжения летальность и частота развития острого инфаркта миокарда составляют 2-4% в год [17].

Основными целями лечения стабильной стенокардии являются: улучшение качества жизни пациента за счет снижения частоты приступов стенокардии, профилактика острого инфаркта миокарда, улучшение выживаемости [1]. Медикаментозная терапия включает в себя использование препаратов с антиангинальным (антиишемическим), антитромботическим и гиполипидемическим действием [5]. Ведущая роль среди антитромботических лекарственных средств принадлежит антиагрегантам: ацетилсалициловой кислоте, клопидогрелю и тиклопидину [20]. Подавление адгезивной и агрегационной способности тромбоцитов позволяет уменьшить частоту развития острого коронарного синдрома, улучшить реологические свойства крови [6,7,18,21]. В то же время формирование резистентности к антиагрегантам (в 5-56% случаев) и развитие побочных эффектов на фоне терапии (в 8-45% случаев) предполагает поиск новых препаратов с антитромботическим действием [3,13]. Как оказалось, способностью снижать функциональную активность тромбоцитов обладают бета-адреноблокаторы, ингибиторы АПФ и блокаторы ангиотензиновых рецепторов, нитраты, мольсидомин, применяющиеся для лечения больных ишемической болезнью сердца [10,11,15]. Антиангинальный и антиагрегантный эффекты были выявлены у препарата растительного происхождения — оксикардина, применяющегося для лечения больных стенокардией напряжения [9,14]. В исследованиях Бао Манги (1992), Лу Вэй-фэн (1998), проведенных у пациентов стабильной стенокардией, отмечено снижение

агрегационной способности тромбоцитов и вязкости крови на фоне терапии оксикардином [2,8].

Целью нашей работы явилось комплексное изучение влияния курсового применения оксикардина на показатели системы гемостаза и реологию крови у больных стенокардией напряжения II-III функциональных классов.

Материал и методы

В исследование были включены 82 больных (14 женщин и 68 мужчин) стенокардией напряжения II-III функциональных классов. Возраст больных варьировал от 43 до 72 лет (в среднем — $58,2 \pm 1,4$ лет). Стенокардией напряжения более 5 лет страдали 14 больных, от 1 года до 5 лет — 58 больных, менее 1 года — 10 больных. По анамнестическим данным, артериальная гипертензия отмечалась у 39 больных, постинфарктный кардиосклероз — у 28 больных (табл.1). В течение 5 дней перед включением в исследование больные не принимали нитраты и бета-адреноблокаторы. В этот период больные могли использовать нитраты короткого действия для купирования приступов стенокардии, а также ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента для адекватного контроля уровня артериального давления. Больные были распределены в 2 группы.

Больные 1 группы (58 пациентов) продолжали прием аспирина в качестве антиагрегантной тера-

Таблица 1
Сопутствующие заболевания у исследуемых больных

Показатели	Количество больных
Артериальная гипертензия	39
Постинфарктный кардиосклероз	28
Хронический бронхит	11
Хронический пиелонефрит	12
Кисты почек	4
Язвенная болезнь	12
Хронический гастрит	6
Сахарный диабет	14
Ожирение	15

Таблица 2

Динамика показателей гемостаза на фоне терапии оксикардином

Показатели	Норма	1 группа (оксикардин+аспирин)		2 группа (оксикардин)	
		До лечения	Через 1 мес.	До лечения	Через 1 мес.
МНО	1,12±0,09	1,16±0,08	1,18±0,07	1,23±0,08	1,14±0,08
АЧТВ, сек	29,8 ± 3,2	29,1 ± 2,0	33,2 ± 3,1	26,6 ± 2,1	30,1 ± 2,9
Фибриноген, г/л	3,1±0,3	3,9 ± 0,5	3,2 ± 0,4	4,1 ± 0,6	3,6 ± 0,3
РКМФ, мг/дл	2,9 ± 0,4	3,7 ± 0,4	3,4 ± 0,6	3,5 ± 0,6	3,9 ± 0,8
Плазминоген, %	90,6 ± 8,4	86,1 ± 7,7	91,7±9,4	92,4± 8,4	99,4± 8,8
Спонтанная агрегация тромбоцитов, Ед.	1,16 ± 0,14	1,36±0,15	1,25±0,13	1,84±0,18**	1,31±0,15*
Агрегация тромбоцитов 0,5 мкМ АДФ, Ед.	2,20 ± 0,19	2,51±0,23	2,36±0,21	3,14±0,35*	1,92±0,21**

Примечание: * - $p < 0,05$ ** - $p < 0,001$.

пии. Во вторую группу вошли 24 больных стабильной стенокардией, не принимавших антиагреганты из-за плохой переносимости. Больным назначали оксикардин (“Тяньшили групп”, Китай) по 10 таблеток под язык 3 раза в сутки (1 таблетка содержит шалфей многокорневой – 17,5 мг, женьшень – 3,43 мг, борнеол – 0,2 мг, макрогол – 3,87 мг).

Всем больным перед назначением препарата и через месяц после лечения оксикардином исследовали содержание в крови фибриногена по модифицированному методу Клауса, плазминогена кинетическим методом на приборе ФП-901 (“LabSystems”, Финляндия) с хромогенными субстратами фирмы “Dade Behring” (Германия). Концентрацию растворимых фибриномономерных комплексов (РКМФ) определяли визуальным методом с помощью реагентов фирмы Технология-стандарт, активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) исследовали на коагулометре “HumaClot” фирмы “HUMAN GmbH” (Германия) с набором реагентов HemoStat aPTT-EL. Определение МНО осуществляли по методу Квика. Агрегационную способность тромбоцитов изучали на двухканальном лазерном анализаторе агрегации тромбоцитов “Биола” (Россия) турбодиметрическим методом. В качестве индуктора использовали 0,5 мкМ АДФ.

Регистрация вязкостных показателей крови при разных скоростях сдвига осуществлялась ротационным вискозиметром АКР-2. Определялись следующие показатели: вязкость крови при скоростях сдвига 200 с^{-1} , 100 с^{-1} и 20 с^{-1} с последующим расчетом индекса агрегации

и деформируемости эритроцитов.

Оценка состояния гемостаза до начала лечения не выявила достоверных различий величин основных плазменных факторов свертывающей и противосвертывающей систем организма у больных обеих групп (табл.2). К окончанию периода наблюдения отмечена тенденция к увеличению АЧТВ, МНО и плазминогена, снижению концентрации фибриногена и РКМФ у больных первой группы. В группе больных, не принимавших аспирин, через месяц от начала лечения выявлено недостоверное уменьшение АЧТВ, фибриногена при тенденции к нарастанию МНО, содержания в крови плазминогена и РКМФ.

Функциональная активность тромбоцитов перед началом приема имела существенные различия в группах больных. В первой группе, где пациенты продолжали прием аспирина в дозе 75-100 мг/сут., спонтанная и АДФ-индуцируемая агрегация тромбоцитов достоверно не отличалась от нормы. Через месяц приема оксикардина выявлено снижение спонтанной агрегации тромбоцитов на 8,1%, а стимулированной – на 6% ($p > 0,05$). Во второй группе больных исходно спонтанная и АДФ-индуцируемая агрегация тромбоцитов достоверно превышали нормальные значения. Кроме того, спонтанная агрегация тромбоцитов была достоверно выше в 1,4 раза, чем у больных первой группы ($p < 0,05$). В процессе лечения оксикардином отмечается достоверное снижение спонтанной агрегации тромбоцитов на 29,3% ($p < 0,001$), а стимулируемой – на 38,9% ($p < 0,001$). По данным Син Чжи Циань и соав. (1996), Чен Сян Жун и соав. (2001),

Таблица 3

Динамика показателей реологических свойств крови у больных стенокардией напряжения на фоне терапии оксикардином

Показатели		1 группа (оксикардин+аспирин)	2 группа (оксикардин)
		До начала лечения	До начала лечения
Индекс агрегации эритроцитов	До начала лечения	1,32±0,04	1,38±0,03
	Через 1 месяц	1,30±0,03	1,29±0,02*
Индекс деформируемости эритроцитов	До начала лечения	1,11±0,04	1,15±0,05
	Через 1 месяц	1,09±0,04	1,12±0,03
Вязкость крови при 200 с^{-1} , сПуаз	До начала лечения	4,39±0,31	4,52±0,38
	Через 1 месяц	4,33±0,32	4,21±0,33
Вязкость крови при 20 с^{-1} , сПуаз	До начала лечения	6,54±0,44	7,18±0,46
	Через 1 месяц	6,32±0,34	6,02±0,31*

Примечание: * - $p < 0,05$.

препарат оказывал действие, подобное антиоксидантам, уменьшал способность тромбоцитов как к адгезии, так и к спонтанной агрегации [12,14]. Кроме того, показано, что оксикардин повышает содержание циклической АМФ в тромбоцитах, уменьшает образование тромбоксана A_2 , что препятствует образованию тромбоцитарных агрегатов в просвете сосудистого русла [16]. Отсутствие значимых изменений агрегационной способности тромбоцитов при совместном использовании оксикардина и аспирина, по-видимому, обусловлено исходно низкими значениями спонтанной и стимулированной агрегации кровяных пластинок на фоне приема аспирина. Кроме того, снижение содержания тромбоксана A_2 на фоне лечения оксикардином может указывать на то, что препарат, как и аспирин, вмешивается в метаболизм арахидоновой кислоты.

В нашей работе до начала лечения значения показателей реологических свойств крови существенно не различались в группах сравнения (табл. 3). Вязкость крови при скорости сдвига 200 с^{-1} определялась как $4,39 \pm 0,31$ сПз — в первой группе больных и $4,52 \pm 0,38$ сПз — во второй. При скорости сдвига 20 с^{-1} значения вязкости крови составили $6,54 \pm 0,44$ и $7,18 \pm 0,46$ сПз, соответственно.

Индекс деформируемости эритроцитов составлял $1,11 \pm 0,04$ и $1,15 \pm 0,05$, соответственно. Индекс агрегации эритроцитов у больных второй группы был выше на 4,5% его значения у больных первой группы ($p > 0,05$).

При повторном изучении показателей реологических

свойств крови через месяц выявлена тенденция к снижению вязкости крови у больных обеих групп. У пациентов 2 группы зарегистрировано достоверное снижение вязкости крови при скорости сдвига 20 с^{-1} на 16,2% ($p < 0,05$). Также отмечено достоверное уменьшение значения индекса агрегации эритроцитов в этой группе больных с $1,38 \pm 0,03$ до $1,29 \pm 0,02$ ($p < 0,05$). В то же время известно, что агрегация эритроцитов во многом определяет величину вязкости цельной крови при низких скоростях сдвига, а деформируемость эритроцитов — при высоких [6,19]. По-видимому, именно подавление агрегационной способности эритроцитов на фоне приема оксикардина способствовало улучшению текучести крови при скорости сдвига 20 с^{-1} , так как в работе не получено значимых изменений деформируемости эритроцитов на фоне проводимого лечения.

Таким образом, курсовое лечение оксикардином приводит к уменьшению функциональной активности тромбоцитов, агрегационной способности эритроцитов, улучшению текучести крови при низких скоростях сдвига.

Выводы

1. Оксикардин в виде монотерапии обладает выраженным антиагрегантным эффектом у больных стабильной стенокардией.

2. Оксикардин потенцирует антиагрегантное действие аспирина и улучшает реологические свойства крови у больных стабильной стенокардией.

Литература

1. Аронов Д.М., Лупанов В.П. Лечение больных стабильной стенокардией. // CONSILIUM MEDICUM. 2005.-т.7.- №5.- С.368-375
2. Бао Манги. Влияние сложного даньшэня на реологию крови больных коронарной болезнью сердца. // Практическое соединение китайской и европейской медицины. 1992.-№5 (1).- С.14-15
3. Белоусов Ю.Б. Оценка переносимости клопидогреля при атеротромботических заболеваниях. // Фарматека. 2002.-№3.- С.7-12
4. Верткин А.Л., Тополянский А.В. Молсидомин — новые перспективы. // Русский медицинский журнал. 2004.-т.12.- №5.- С.364-366
5. Кардиология: национальное руководство. // Под ред. Ю.Н.Беленкова, Р.Г.Оганова. М., ГОЭТАР-Медиа.-2007.- 1232с.
6. Кодин А.В., Лутай А.В., Березин М.В. и соав. Реология крови при стабильной и нестабильной стенокардии // Паллиативная медицина и реабилитация. 2005.-№ 2.-С. 39
7. Лагута П.С., Панченко Е.П. Роль аспирина в лечении и профилактике сердечно-сосудистых заболеваний. //Ангиология и сосудистая хирургия. 2002.-№3.-С.6-12
8. Лу Вэй-фэн. Влияние оксикардина на изменение реологии крови больных кардиоваскулярной болезнью. // Лечебные растения китайской медицины. 1998.-№7 (29).-С.460-465
9. Люсов В.А., Орлов В.А., Козинский Н.А., Харитонов Н.И. Эффективность лечения больных стабильной стенокардией напряжения нитратами растительного происхождения (на примере препарата “оксикардин”). // Российский кардиологический журнал. 2002.-№3.-С.64-66
10. Медведев И.Н., Кумова Т.А. Сравнительная оценка влияния на тромбоцитарный гемостаз блокаторов ангиотензиновых рецепторов у больных артериальной гипертензией при метаболическом синдроме. //Российский кардиологический журнал. 2007.-№4.-С.52-56.

С остальными источниками литературы (11-22) можно ознакомиться в редакции.

Abstract

The study assessed oxycardine effects on hemostasis and blood rheology in 82 patients with stable angina, Functional Class II-III. In all participants, main parameters of hemostasis, blood viscosity, and red blood cell aggregation and deformation were investigated. Oxycardine course resulted in significantly reduced platelet aggregation, without affecting plasma hemostasis. A reduction in blood viscosity (shift rate 20 s^{-1}) and in platelet aggregation index was also observed. Oxycardine combination with long-term aspirin therapy resulted in further reduction of platelet functional activity. The results obtained confirm oxycardine anti-aggregant activity and its beneficial influence on blood rheology.

Key words: Coronary heart disease, hemostasis, platelet aggregation, blood viscosity.

Поступила 20/10-2009

© Коллектив авторов, 2009 Тел.: (495) 375-12-30 E-mail: cardio-15@yandex.ru

[Сунь Жунь Хуань — аспирант кафедры, Волков Н.А. — доцент кафедры, Соболева В.Н. — доцент кафедры, Отарова С.М. — доцент кафедры, Люсов В.А. (*контактное лицо) — профессор, заведующий кафедрой].