

прекращения артериального кровотока; по мере развития ишемических повреждений отмечается увеличение интенсивности сигналов от железосерных белков, а также ее снижение от окисленного центра сукцинат-коэнзимредуктазы, что свидетельствует о негативных сдвигах в митохондриальной дыхательной цепи.

2. ЯМР-спектроскопия выявляет изменения в поджелудочной железе кошки через 5 мин ишемии. На фоне продолжающейся ишемии отмечается снижение интенсивности сигнала от фосфокреатина и рост интенсивности сигнала от неорганического фосфата, что говорит об ухудшении энергетического метаболизма.

ЛИТЕРАТУРА

1. Байкеев, Р.Ф. Деструкция тканей и свертывание крови / Р.Ф. Байкеев. — Казань: РЕМАРК, 1994. — 217 с.
2. Биленко, М.В. Ишемические и реперфузионные повреждения органов / М.В. Биленко. — М.: Медицина, 1989. — 368 с.
3. Богданов, О.А. Морфологическая характеристика изменений скелетных мышц при острой ишемии конечностей и постишемической рециркуляции / О.А. Богданов, И.В. Булычева, Г.А. Чекарева // Патологическая анатомия циркуляторных расстройств и нарушений тканевого гомеостаза: сб. науч. тр. / под ред. Г.А. Чекаревой. — М., 1987. — С.49—53.
4. Ефимов, А.Л. Прогностические критерии тяжести острого панкреатита в зависимости от изменения показателей микроциркуляции / А.Л. Ефимов, И.В. Гайворонский, С.В. Петров // Вестник Санкт-Петербургского университета. — 2006. — Вып. 1. — С.94—101. — (Сер. 11. «Медицина»).
5. Ингрэм, Д. Электронный парамагнитный резонанс в биологии / Д. Ингрэм. — М.: Мир, 1972. — С. 27.
6. Кокуева, О.В. Диагностика заболеваний поджелудочной железы: прошлое, настоящее и будущее / О.В. Кокуева, О.А. Усова, Н.В. Новоселя // Клиническая медицина. — 2001. — № 5. — С.56—58.
7. Кубышкин, В.А. Панкреонекроз: диагностика и лечение: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / В.А. Кубышкин. — М., 1986. — 48 с.
8. Михайличенко, В.Ю. Экспериментальная оптимизация оперативных приемов изъятия сегмента поджелудочной железы для трансплантации / В.Ю. Михайличенко // Торсуевские чтения: сб. науч.-практ. работ. — Днепропетровск, 1999. — С.147—149.
9. Рууге, Э.К. Редокс — состояние переносчиков электрон-транспортной цепи митохондрий сердца в условиях перфузии — ишемии — реперфузии: исследование методом низкотемпературной ЭПР-спектроскопии / Э.К. Рууге, В.Л. Лакомкин, А.А. Тимошин // Биофизика. — 1997. — Т. 42, № 6. — С.1240—1245.
10. Степанов, А.А. ЯМР-спектроскопия высокого разрешения как метод исследования биологических жидкостей человека в норме и в патологии / А.А. Степанов, В.П. Кутышенко, В.С. Христофоров // Материалы Пушинской конференции молодых ученых. — Пушкино, 2008. — С.57—58.
11. Тимошин, А.А. Влияние ишемического прекодиционирования на свободнорадикальные центры изолированного сердца крысы при ишемии и на ранней стадии реперфузии / А.А. Тимошин, В.Л. Лакомкин, Э.К. Рууге // Биофизика. — 2000. — Т. 45, № 1. — С.112—118.
12. Тимошин, А.А. Динитрозильные комплексы железа—новый тип гипотензивных препаратов / А.А. Тимошин, И.Р. Орлова, Э.К. Рууге [и др.] // Биофизика. — 2005. — Т. 50, № 3. — С.537—543.
13. Ahmed, S. Acute pancreatitis during sickle cell vaso-occlusive painful crisis / S. Ahmed, A.K. Siddiqui, R.K. Siddiqui [et al.] // Am. J. Hematol. — 2003. — Jul., 73 (3). — P.190—193.
14. Felix, W. Biomedical magnetic resonance imaging / W. Felix, D. Shaw, J. Bruce. — Kneeland VCH Publishers Inc., 1988. — 601 p.
15. Drummond, A. Development of a system for simultaneous 31P NMR and optical transmembrane potential measurement in rabbit hearts / A. Drummond, J. Macdonald, J. Dumas [et al.] // Eng. Med. Biol. Soc. — 2004. — № 3. — P.2102—2104.
16. Duchen, M.R. Imaging mitochondrial function in intact cells // M.R. Duchen, A. Surin, J. Jacobson // Methods Enzymol. — 2003. — Vol. 361. — P.353—389.
17. Semmler, W. In vivo magnetic resonance spectroscopy: basic principles and clinical applications in oncology / W. Semmler. — Deutsches Krebsforschungszentrum Heidelberg, 2005. — P.157—171.

© Н.В. Кожевникова, Р.Г. Сайфутдинов, Т.Н. Галиуллина, 2010

УДК 616.12-005.4-085-092+547:587.11+547.461.4

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ПРИМЕНЕНИЯ АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВОЙ КИСЛОТЫ И АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВОЙ СОВМЕСТНО С ЯНТАРНОЙ КИСЛОТОЙ У БОЛЬНЫХ ИБС

НАТАЛЬЯ ВИКТОРОВНА КОЖЕВНИКОВА, врач-кардиолог РКБ № 3 (8-903-314-15-76, e-mail: natalia-vik777@mail.ru)

РАФИК ГАЛИМЗЯНОВИЧ САЙФУТДИНОВ, докт. мед. наук, проф., зав. кафедрой терапии № 1

ГОУ ДПО «Казанская государственная медицинская академия Росздрав»

ТАТЬЯНА НИКОЛАЕВНА ГАЛИУЛЛИНА, докт. мед. наук., проф., зав. кафедрой технологии организации общественного питания Института экономики управления и права, Казань

Реферат. Исследовано влияние совместного применения ацетилсалициловой (АСК) и янтарной кислоты на антиагрегационную активность тромбоцитов и эндотелиальную дисфункцию у больных ИБС и сердечной недостаточностью (СН) ФК II—III. Выявлено достоверное улучшение данных показателей у обследованных больных по сравнению с применением АСК без янтарной кислоты.

Ключевые слова: АСК, янтарная кислота, эндотелиальная дисфункция, дезагрегация тромбоцитов.

COMPARATIVE ASSESSMENT OF APPLICATION OF ACETYLSALICYLIC ACID AND ACETYLSALICYLIC ACID IN COMBINATION WITH SUCCINIC ACID IN THE PATIENTS WITH CHD

N.V. KOZHEVNIKOVA, R.G. SAYFOUTDINOV, T.N. GALIOULLINA

Abstract. The influence of the joint application of acetylsalicylic acid (ASA) and succinic acid on antiaggregatory platelet's activity and endothelial dysfunction of the patients with CHD and cardiac insufficiency (CI) FC II-III is researched. Reliable improvement of these parameters in the examined patients in comparison with application ASA without succinic acid is elicited.

Key words: ASA, succinic acid, endothelial dysfunction, platelets disaggregation.

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) является в настоящее время наиболее распространенным сердечно-сосудистым заболеванием; смертность от различных форм ИБС в настоящее время уносит более 7 млн жизней ежегодно. Самая частая форма ИБС — стенокардия напряжения, которая не является самостоятельной причиной смерти, тем не менее снижает качество жизни. Патологической основой ИБС является атеросклероз коронарных артерий. Показано, что в основе грозных осложнений лежит общий анатомический субстрат в виде поврежденной атеросклеротической бляшки с разрывами ее поверхности и формированием внутрисосудистого тромбоза (атеротромбоза). Тесная взаимосвязь процессов атерогенеза и тромбообразования делает патогенетически оправданным проведение долговременной антитромботической терапии с целью вторичной профилактики сердечно-сосудистых осложнений. Известно, что тромбоциты первыми реагируют на разрыв атеросклеротической бляшки и составляют основу для формирования артериального тромба [1]. Таким образом, ведущая роль в профилактике осложнений атеросклероза в борьбе с агрегацией тромбоцитов и образованию тромбов играют антиагреганты, в первую очередь ацетилсалициловая кислота (АСК), созданная более 100 лет назад. Способность АСК тормозить агрегацию тромбоцитов была выявлена в 60-е гг. XX столетия. Биофармацевтическая концепция создания рациональной лекарственной формы предполагает выбор вспомогательных веществ, ослабляющих побочное действие и усиливающих терапевтическую эффективность лекарственного препарата, в частности ацетилсалициловой кислоты [2, 3]. Полезной для этих целей может служить янтарная кислота.

Экзогенная янтарная кислота рассматривается не только как один из ключевых субстратов в цикле Кребса. При изучении влияния ее на антиагрегационную активность стенки аорты крыс *in vitro* получены данные о способности янтарной кислоты в низких концентрациях стимулировать антиагрегационную активность сосудистой стенки [4, 5]. Хорошо изучена в эксперименте способность сукцинатов улучшать энергетическое обеспечение миокарда при сердечно-сосудистых заболеваниях за счет стимулирования клеточного дыхания и реакций окислительного фосфорилирования митохондрий [6, 9].

Нами сделано предположение, что совместная терапия АСК с янтарной кислотой по сравнению с применением только АСК будет способствовать большему ингибированию тромбообразования. В связи с этим целью исследования явилось сравнительная оценка влияния АСК без янтарной кислоты и АСК с янтарной кислотой на антиагрегационную активность тромбоцитов и на дезагрегационную активность сосудистой стенки у больных ИБС.

Материал и методы. Исследование проводилось в РКБ № 3 г. Казани (РТ) на базе кафедры терапии ГОУ ДПО КГМА Росздрава. Обследовано и пролечено 50 пациентов с ИБС в возрасте от 50 до 80 лет [средний возраст (65±7,5) года] препаратом, содержащим АСК и янтарную кислоту — лекарственная форма *таспир* (утверждена Государственным фармакопейным комитетом ФСП 42-0015-1670-01), и препаратом, содержащим АСК без янтарной кислоты — *упсарин УПСА* (Франция).

Для оценки влияния АСК с янтарной кислотой на агрегационную активность тромбоцитов пациенты были разделены на 2 группы:

- 1-я группа: пациенты, принимающие упсарин УПСА;
- 2-я группа: пациенты, принимающие таспир.

Кровь на определение количества тромбоцитов забирали у больных ИБС до и через 7 дней терапии, стабилизировали 130 мМ раствором цитрата натрия при pH=7,2. Богатую тромбоцитами плазму (БТП) получали центрифугированием при 800 g в течение 12 мин. Количество тромбоцитов в БТП определяли в кювете лазерного анализатора агрегации тромбоцитов фирмы «Биола» (Россия). Индуктором агрегации служил адеинозиндифосфат (АДФ) (Sigma) в концентрации 5 мкМ. Агрегацию оценивали по методу Born по показателям максимального значения амплитуды и максимальной скорости образования агрегатов. Амплитуда агрегации характеризует степень агрегации и определяется как максимальное приращение светопропускания после добавления индуктора агрегации (измеряется в процентах). Скорость агрегации определяется как максимальный наклон кривой светопропускания (измеряется в процентах в минуту). Изменения показателей амплитуды и скорости агрегации тромбоцитов оценивали по отношению к фоновым значениям, принимая их за 100%.

Дисфункцию эндотелия оценивали по фактору Виллебранда до и через 7 дней применения указанных препаратов в венозной крови. В процессе нашего исследования оказалось, что активность фактора Виллебранда через 7 дней лечения не изменилась и осталась на прежнем высоком уровне. Вследствие этого было решено определить активность фактора Виллебранда еще через 14 дней. Фактор Виллебранда циркулирует в комплексе с VIII фактором свертываемости крови и обеспечивает взаимодействие тромбоцитов с поврежденной поверхностью сосудов. Поэтому он является специфичным маркером эндотелиальной дисфункции [7, 10]. Активность фактора Виллебранда (в процентах оцененная по максимальному углу наклона кривой агглютинации) определяли по методу Osten и Evans с помощью программы AGGRWB на лазерном анализаторе «Биола» (Россия). При необходимости (высокое содержание фактора Виллебранда) для анализа могла быть использована разведенная плазма (например, 1:2 или 1:5).

Результаты и их обсуждение. В табл. 1 представлены результаты исследований, проведенных у больных ИБС, принимающих только АСК.

Как следует из данных, представленных в табл. 1, процентное содержание тромбоцитарных агрегатов у больных ИБС повышено по сравнению со здоровыми людьми. На фоне терапии упсарином УПСА по сравнению с исходными значениями наблюдалось достоверное снижение спонтанной агрегации тромбоцитов на 30% ($p>0,05$), уменьшение амплитуды АДФ-индуцированной агрегации на 15% ($p>0,05$) и снижение максимальной скорости АДФ-индуцированной агрегации на 5% ($p>0,05$). Повышение активности фактора Виллебранда в плазме у больных ИБС служит маркером активации тромбоцитов и повреждения сосудистого эндотелия, поскольку он депонируется в клетках эндотелия и высвобождается в процессе их активации [1, 7]. Этим объясняется изначальное повышение активности фактора Виллебранда у больных ИБС в нашем исследовании. Через 7 дней приема препарата активность фактора Виллебранда остается неизменно высокой, и лишь через 14 дней она начинает снижаться на 15% ($p>0,05$).

Таблица 1

**Показатели функциональной активности тромбоцитов и активности фактора Виллебранда ($M \pm m$)
до и после применения АСК без янтарной кислоты**

Показатель	Нормальные значения	Показатели донорской плазмы до приема препарата	Через 7 дней после приема	Через 14 дней после приема
Скорость спонтанной агрегации, ед/мин	0—0,06	0,11±0,03	0,075±0,013*	—
Максимальная степень АДФ-индуцированной агрегации, %	50—70	56,65±5,35	48,7±3,35*	—
Максимальная скорость АДФ-индуцированной агрегации, %/мин	25—35	38,7,2±2,26	35,58±2,68*	—
Активность фактора Виллебранда, %	50—150	208±5,5	205±6,7*	185,6±4,1*

Примечание: * $p > 0,05$ по сравнению с исходными значениями.

Таблица 2

**Показатели функциональной активности тромбоцитов и активности фактора Виллебранда ($M \pm m$)
до и после применения АСК совместно с янтарной кислотой**

Показатель	Нормальные значения	Показатели донорской плазмы до приема препарата	Через 7 дней после приема	Через 14 дней после приема
Скорость спонтанной агрегации, ед/мин	0—0,06	0,16±0,017	0,048±0,007*	—
АДФ-индуцированная агрегация, 5 мкМ; максимальная степень, %	50—70	62,9±2,4	43,7±2,94*	—
АДФ-индуцированная агрегация, 5 мкМ; максимальная скорость, %/мин	25—35	42,2±1,77	34,58±1,66*	—
Активность фактора Виллебранда, %	—	228±6,35	223±6,17	170,6±6,19*

Примечание: * $p < 0,05$ по сравнению с исходными значениями.

В табл. 2 отражены результаты исследований у пациентов, принимающих таспир.

На фоне совместного введения АСК и янтарной кислоты у пациентов наблюдалась нормализация спонтанной агрегации тромбоцитов — снижение на 70% ($p < 0,05$) по сравнению с исходными значениями, что на 40% ($p < 0,05$) ниже, чем при применении АСК без янтарной кислоты. Уменьшалась амплитуда АДФ-индуцированной агрегации на 30% ($p < 0,05$), что на 15% выше по сравнению с применением АСК без янтарной кислоты. Соответственно снижалась максимальная скорость АДФ-индуцированной агрегации на 20% ($p < 0,05$) по сравнению с пациентами, принимающими АСК без янтарной кислоты, на 5%. Активность фактора Виллебранда оставалась неизменно высокой через 7 дней приема препарата, однако через 14 дней она снижалась на 25% ($p < 0,05$), что на 15% ($p < 0,05$) ниже, чем при применении АСК без янтарной кислоты.

Таким образом, применение АСК и янтарной кислоты оказывало ингибирующее действие на функциональную активность тромбоцитов достоверно в большей степени ($p < 0,05$) по сравнению с применением АСК без янтарной кислоты.

Учитывая вышеизложенные данные, а также сравнительные характеристики применения АСК без янтарной кислоты и АСК с янтарной кислотой, можно сделать следующие **выводы**:

1. Совместная терапия АСК с янтарной кислотой более выражено снижает агрегацию тромбоцитов и, следовательно, риск тромбообразования у больных ИБС в большей степени, чем у пациентов, принимающих АСК без янтарной кислоты.

2. Применение АСК совместно с янтарной кислотой оказывает более выраженное эндотелиопротективное действие по сравнению с применением АСК без янтарной кислоты.

ЛИТЕРАТУРА

1. Петрищев, Н.Н. Дисфункция эндотелия. Причины, механизмы, фармакологическая коррекция / Н.Н. Петрищев. — СПб.: Изд-во СПбГМУ, 2003. — С.39—55.
2. Галиуллина, Т.Н. Теоретическое и экспериментальное обоснование состава и технологии шипучих и многокомпонентных таблеток, содержащих ацетилсалициловую кислоту: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Т.Н. Галиуллина. — Пермь, 2003.
3. Современные аспекты противовоспалительной терапии / Р.С. Гараев, Л.Е. Зиганшина, В.Н. Хазиахметова, Р.Х. Гумеров, Т.Н. Галиуллина // Terra Medica. — 1999. — № 3. — С.37—38.
4. Коваленко, А.Л. Янтарная кислота: фармакологическая активность и лекарственные формы / А.Л. Коваленко, Н.В. Белякова // Фармация. — 2000. — № 5/6. — С.40—42.
5. Ивницкий, Ю.Ю. Янтарная кислота в системе средств метаболической коррекции функционального состояния и резистентности организма: учеб. пособие для слушателей фак. руковод. состава мед.службы / Ю.Ю. Ивницкий, А.И. Головкин, Г.А. Софронов. — СПб.: Лань, 1998. — С.16—25.
6. Саакян, И.Р. Янтарная кислота в стимуляции энергетики и функции миокарда и ее пищевое использование: сб. науч. ст. / И.Р. Саакян, С.Г. Саакян. — Пущино, 1996. — С.173—186.
7. Назипова, Д.А. Эффекты сукцинатов на дезагрегационную активность сосудистой стенки / Д.А. Назипова, О.Б. Ибрагимов, В.Ф. Богоявленский [и др.] // Кардиология, основанная на доказательствах: тез. докл. Рос. нац. конгр. кардиологов. — М.: РНОК, 2000. — С.214.
8. Богоявленский, В.Ф. Применение янтарнокислого калия в терапевтической практике: метод. рекомендации для врачей-терапевтов и семейных врачей / В.Ф. Богоявленский, З.Х. Ибрагимова. — Казань: Альфа, 2001. — С.12—19.
9. Актаева, И.Н. Применение сукцината натрия у больных, перенесших инфаркт миокарда / И.Н. Актаева, В.Я. Гулый, И.Е. Лихтенштейн [и др.] // Врачебное дело. — 1985. — № 6. — С.6—8.
10. Берковский, А.Л. Пособие по изучению адгезивно-агрегационной функции тромбоцитов / А.Л. Берковский, С.А. Васильев, Л.В. Жердева [и др.]. — М.: Медицина, 1999. — С.22—26.