

## ВЛИЯНИЕ КОМБИНИРОВАННОГО ПРИМЕНЕНИЯ АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВОЙ КИСЛОТЫ И ПРОИЗВОДНЫХ ТАУРИНА ЛХТК-646 И ЛХТК-648 НА НЕКОТОРЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ ГЕМОСТАЗА

Кочетков С.Ю.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ВПО «Мордовский государственный университет имени Н.П. Огарева», Саранск, Республика Мордовия, Россия (430005, г. Саранск, ул. Большевистская, 68), e-mail: dep-general@adm.mrsu.ru

Исследовано влияние курсового введения ацетилсалициловой кислоты в течение 10 суток и затем в течение 20 суток после её отмены на ряд показателей свертывания крови. Показано, что через 14 суток после отмены ацетилсалициловой кислоты наблюдаются сдвиги показателей гемостаза, свидетельствующие о гиперкоагуляции, которые сохраняются до 20 суток. Отмечено, что сочетанное использование ацетилсалициловой кислоты с соединением ЛХТК-646 или ЛХТК-648 способствует увеличению гипокоагуляционной направленности эффекта ацетилсалициловой кислоты при её введении. Кроме того, через 14 суток после отмены изученных комбинаций показатели гемостаза в отличие от отмены ацетилсалициловой кислоты, вводимой в виде монотерапии, не регистрируется вторичных гиперкоагуляционных сдвигов, а наблюдается стабилизация показателей свертывания крови.

Ключевые слова: гемостаз, ацетилсалициловая кислота, производные таурина.

## THE EFFECT OF COMBINED APPLICATION OF TAURINE DERIVATIVES LHTK-646 AND LHTK-648 AND ACETYLSALICYLIC ACID ON SOME INDICATORS OF HEMOSTASIS

Kochetkov S.U.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Mordovian State University n.a. N.P. Ogareva, Saransk, Mordovian Republic, Russia (430005, Saransk, street Bolshhevistskaia, 68), e-mail: dep-general@adm.mrsu.ru

Influence of course introduction of acetylsalicylic acid within 10 days and then within 20 days after its cancellation on a number of indicators of a fibrillation is investigated. It is shown that in 14 days after cancellation of acetylsalicylic acid the shifts of indicators of a hemostasis testifying to hyper coagulation which remain till 20 days are observed. It is noted that the combined use of acetylsalicylic acid with connection of LHTK-646 or LHTK-648 promotes increase in a hypocoagulative orientation of effect of acetylsalicylic acid at its introduction. Besides, in 14 days after cancellation of the studied combinations hemostasis indicators unlike cancellation of the acetylsalicylic acid entered in the form of monotherapy isn't registered secondary hyper coagulative shifts, and stabilization of indicators of a fibrillation is observed.

Keywords: hemostasis, acetylsalicylic acid, derivatives of taurine.

В России почти 14% населения страдают хроническими формами ишемической болезни сердца (ИБС). Российская Федерация принадлежит к странам с наиболее высоким риском. Ацетилсалициловая кислота (АСК) является препаратом, наиболее широко используемым в этих целях [1; 3].

У ацетилсалициловой кислоты выделяют несколько эффектов. Основной (антитромбоцитарный) связан с угнетением агрегации тромбоцитов за счёт необратимого подавления функции циклооксигеназы – ЦОГ<sub>1</sub> [8]. Вместе с тем важно антикоагулянтное значение препарата [6]. АСК тормозит агрегацию тромбоцитов, а также оказывает влияние на другие звенья свертывающей и противосвертывающей систем крови [7], влияет на образование реактивных форм кислорода, оказывает ульцерогенное действие [2; 4]. При этом рост относительного риска сердечно-сосудистых осложнений при прекращении использования АСК, в

том числе перед хирургическими вмешательствами или в ходе ненадлежащей приверженности пациентов к лечению [10], способствует появлению интереса в поиске методов, усиливающих эффекты и обеспечивающих коррекцию побочного действия препарата.

Применение в комплексной терапии ИБС препаратов антиоксидантного типа действия, которые уменьшают последствия окислительного стресса, улучшают реологические свойства крови, а также оказывают выраженный гастропротекторный эффект при введении нестероидных противовоспалительных средств [5], определяет интерес к более подробному исследованию перспектив комбинированного использования антиоксидантов с АСК и влияния на показатели гомеостаза.

**Целью работы выступили** изучение влияния ацетилсалициловой кислоты с комбинаций производных таурина ЛХТК 646 и ЛХТК 648 на некоторые параметры гемостаза в эксперименте при курсовом введении с последующей отменой.

**Материалы и методы.** Для эксперимента выбраны следующие фармакологические соединения: производные таурина с лабораторными шифрами ЛХТК 646 и ЛХТК 648. В исследовании применяли ацетилсалициловую кислоту (АСК) (фармакологический препарат «Упсарин УПСА» производства Бристол-Майерс Сквибб, Франция) с регистрационным номером П № 011386/01.

Исследование проводилось на половозрелых кроликах обоего пола в количестве 36 штук породы шиншилла, вес которых составлял 2,6–3,8 кг. Лабораторные исследования проходили в соответствии с этическими требованиями по работе с экспериментальными животными. Животных содержали в виварии с соблюдением температурного и светового режима, в клетках размером 50x50x60 см, при стандартном питании, включающем зерно, сено, корнеплоды, со свободным доступом к воде и пище. Ежедневно в первой серии эксперимента (контроль, n=12) всем животным внутрижелудочно вводили только АСК в дозе 4 мг/кг зондовым способом в течение 10 суток. Венозную кровь для исследования параметров коагуляционного гемостаза и подсчёта тромбоцитов забирали до начала эксперимента, а также на 1, 7, 10, 14, 17, 20, 24, 27, 43 и 57-е сутки – по окончании введения ацетилсалициловой кислоты.

Соединение ЛХТК 646 в дозе 7,2 мг/кг в/м и ацетилсалициловую кислоту в дозе 4 мг/кг вводили внутрижелудочно во второй серии (n=12). В третьей серии (n=12) всем животным в эксперименте АСК вводили внутрижелудочно в дозе 4 мг/кг и соединение ЛХТК 648 в дозе 5,9 мг/кг в/м. Все препараты и соединения применялись ежедневно течение 10 суток. Венозную кровь забирали до начала эксперимента во 2-й и 3-й сериях для исследования параметров коагуляционного гемостаза и подсчёта тромбоцитов, а также на 1-е и 14-е сутки после окончания введения комбинаций.

Исследуемые показатели определяли в венозной крови. Для этого кровь забирали из краевой вены уха кроликов с помощью венесекции в пробирку с раствором цитрата натрия, для подсчёта тромбоцитов – в системы «MICROVETTE® 200» (Sarstedt, Германия). Оценивали активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), тромбиновое время (ТВ), активность антитромбина III (АТ III), протромбиновый индекс (ПТИ), концентрацию фибриногена, время рекальцификации плазмы (ВР), а также степень тромботеста (ТТ) и этанолового теста; при этом подсчитывали число тромбоцитов в венозной крови для косвенной оценки реакции тромбоцитарного звена гемостаза.

Статистическая обработка результатов осуществлялась на персональном компьютере с применением программы Microsoft Office Excel 2003 и SPSS Statiscics 17.0. Данные представлены средними арифметическими (М) и ошибками средних ( $\pm m$ ).

**Результаты исследования и их обсуждение.** На фоне введения ацетилсалициловой кислоты в дозе 4 мг/кг в течение 10 дней регистрировалось изменение показателей гемостаза, которые характеризуют 1-ю фазу свертывания крови. Величина АЧТВ не изменялась, ПТИ возрастал на 19% ( $p < 0,01$ ). Изменение исследуемых показателей, характеризующих 2-ю фазу свертывания крови, заключалось в некотором снижении ТВ до 91% ( $p < 0,05$ ) и возрастании содержания фибриногена на 26% ( $p < 0,01$ ). ВР увеличивалось на 17% в сравнении с первоначальным ( $p < 0,01$ ). Указанные изменения сопровождались ростом активности АТ III с  $73 \pm 1$  до  $79 \pm 1$  ( $p < 0,05$ ) на фоне увеличения содержания тромбоцитов на 34% ( $p < 0,01$ ).

После отмены ацетилсалициловой кислоты сохранялись явно выраженные изменения коагуляционного потенциала. Так, к седьмым суткам после прекращения применения фармакологического препарата нарастали гипокоагуляционные изменения крови - по сравнению с данными по окончании курса введения ацетилсалициловой кислоты: показатель АЧТВ уменьшился до 91% ( $p < 0,05$ ), ПТИ оставался на 15% выше первоначальных данных, ВР составило 120% от исходного уровня ( $p < 0,05$ ). Показатели гемостаза, характеризующие вторую фазу свёртывания ТВ и степень ТТ, сохранялись на уровне предыдущего срока исследования, содержание фибриногена уменьшалось на 10% ( $p < 0,05$ ), но оставалось выше первоначального уровня. При этом активность АТ III превышала исходные данные на 11%. Содержание тромбоцитов по-прежнему оставалось на высоком уровне – на 32% выше исходного.

Нарастание гипокоагуляционного потенциала стало более выраженным через 10 суток после отмены АСК: ПТИ снизился в сравнении с предыдущим сроком наблюдения и с первоначальными данными на 31% ( $p < 0,05$ ). ТВ резко увеличилось как в сравнении с предыдущим сроком наблюдения (на 55%,  $p < 0,05$ ), так и с исходным уровнем (на 43%,  $p < 0,05$ ). Степень тромботеста, активность АТ III, содержание фибриногена и содержание тромбоцитов достоверно не менялись по сравнению с данными предыдущего срока наблюдения.

Механизм действия АСК связан с необратимым ингибированием циклооксигеназы тромбоцитов [8] продолжительностью 10–12 суток. Поэтому особенно интересным было изучение показателей через 14 суток после отмены препарата. Оказалось, что, несмотря на сроки, соответствующие появлению в периферической крови новой популяции тромбоцитов, не было снижения их количества, но вместе тем регистрировалась динамика показателей, свидетельствующая о некоторых гиперкоагуляционных сдвигах (рост ПТИ на 54%, уменьшение ТВ до 70%).

Спустя 17 дней после отмены ацетилсалициловой кислоты ВР активность АТ III, степень ТТ и содержание тромбоцитов оставались на прежнем уровне, не восстанавливаясь до исходных показателей. При этом АЧТВ впервые стало достоверно ниже исходного уровня на 12% ( $p < 0,05$ ), а ПТИ – выше на 13% ( $p < 0,05$ ), ТВ сокращалось до 90% ( $p < 0,05$ ), содержание фибриногена снижалось до 86%, достигая исходного уровня. То есть по сравнению с предыдущим сроком наблюдения фиксировалась в большей степени гиперкоагуляционная направленность сдвигов показателей гемостаза, в качестве компенсаторной реакции уменьшилось содержание фибриногена.

Через 20 дней после отмены ацетилсалициловой кислоты, в сравнении с предыдущим сроком наблюдения, продолжали увеличиваться гиперкоагуляционные сдвиги: сокращалось ВР до 90% ( $p < 0,05$ ) от показателя предыдущего срока исследования, при этом отмечался дальнейший прогрессивный рост содержания тромбоцитов.

После 24 суток от прекращения приема ацетилсалициловой кислоты отмечена тенденция к нормализации отдельных изученных показателей гемостаза: ВР увеличивалось, ПТИ начинало снижаться, ТВ – сокращалось до исходного уровня. Содержание тромбоцитов также начинает постепенно снижаться, но пока еще оставалось выше исходного на 20%. Через 27 суток после отмены АСК осуществлялось восстановление до исходного уровня большинства показателей, таких как содержание тромбоцитов, степень ТТ, ПТИ, ТВ, АЧТВ. Но одновременно с тем сохранялась на прежнем повышенном уровне активность АТ III, ВР оставалось больше исходного, а содержание фибриногена снижалось до 76%. То есть в этот период в целом динамика показателей характеризовалась гипокоагуляционной направленностью.

Через 43 дня после прекращения применения препарата АСК так и не наблюдалось полной нормализации показателей: ВР еще не достигало исходных данных, фибриноген не сохранялся на несколько сниженном уровне, активность АТ III была выше исходных данных. Через 57 дней после отмены ацетилсалициловой кислоты большинство исследуемых показателей возвращалось к исходному уровню.

В итоге до 57 дней после отмены ацетилсалициловой кислоты отмечались колебания показателей гемостаза, характеризующих сначала гипокоагуляционную направленность (к 7-

10-м суткам), а затем – гиперкоагуляционную (14–24-е сутки). После 24 суток (27–53-и сутки) динамика показателей вновь отражает гипокоагуляционные тенденции, отмечается постепенная стабилизация изучаемых параметров: их колебания становятся сглаженными, а сами значения в большинстве случаев приближаются к первоначальным.

Сочетанное использование АСК и ЛХТК 646 в изученных дозах в течение 10 суток усилило гипокоагуляционные сдвиги крови: увеличило ВР на 32% в сравнении с исходным, АЧТВ – на 39%, ПТИ – на 18%. Активность АТ III увеличилась на 34%. Численность тромбоцитов при применении комбинации повысилась с  $349 \pm 41 \cdot 10^9/\text{л}$  до  $461 \pm 32 \cdot 10^9/\text{л}$  ( $p < 0,05$ ). К 14-му дню после отмены сочетаний ацетилсалициловой кислоты и ЛХТК 646 понизилось ВР и активность АТ III до начального уровня. ПТИ продолжал увеличиваться (на 24% выше от исходного значения). ТВ уменьшилось на 14% от начальных значений. Концентрация фибриногена ( $2197 \pm 60$  мг/л) была уменьшена до 64% значения предшествующего срока наблюдения и на 28% – от начальных значений. Численность тромбоцитов составила  $398 \pm 62 \cdot 10^9/\text{л}$  и не отличалась от начальных показателей.

Сочетанное использование АСК и ЛХТК 648 в течение 10 суток в изученных дозах привело к повышению ВР на 29% ( $p < 0,05$ ) по сравнению с начальным, АЧТВ – на 27% ( $p < 0,05$ ), ПТИ – на 25% ( $p < 0,05$ ). Существенно увеличилась и активность АТ III – на 36% ( $p < 0,05$ ). В то же время наблюдалась противоположная динамика по ТВ: значение сократилось до 86% (с  $9,6 \pm 0,3$  до  $8,3 \pm 0,2$  с,  $p < 0,05$ ). Число тромбоцитов на фоне сочетанного курсового применения АСК и ЛХТК 648 увеличилось почти в 1,5 раза: с  $347 \pm 44$  до  $507 \pm 55 \cdot 10^9/\text{л}$ . ( $p < 0,001$ ). Спустя 14 дней после прекращения применения сочетания АСК и ЛХТК 648 существенно снизились ВР и активность АТ III. Наоборот, ПТИ продолжал повышаться и дошел  $207 \pm 14\%$  индекса (на 30% выше начального значения,  $p < 0,01$ ). ТВ уменьшилось до  $8,0 \pm 0,3$  с, что на 17% меньше исходных данных ( $p < 0,05$ ). Концентрация фибриногена была меньше на 19% исходных цифр ( $2240 \pm 135$  против начальных  $2777 \pm 139$  мг/л;  $p < 0,05$ ). Число тромбоцитов не различалось от начальных значений, составив  $363 \pm 58 \cdot 10^9/\text{л}$ .

Сравнительный анализ изучаемых значений показал, что ВР и активность АТ III были выше во второй (ЛХТК 646 и АСК) и третьей серии (ЛХТК 648 и АСК) ( $p < 0,05$ ). В сравнении с серией контроля концентрация фибриногена оказалась более низкой ( $p < 0,05$ ), а показатель ТВ – значительно увеличенным ( $p < 0,05$ ). АЧТВ также увеличилось значительно в сериях с использованием производных таурина, особенно во второй серии (ЛХТК 646 и АСК) ( $p < 0,05$ ) в сравнении с использованием только АСК.

Через 14 дней после прекращения применения АСК в 1-й серии происходило повышение ВР, но в других сериях значение возвращалось к начальным значениям. Также увеличилось ТВ. В первой серии (АСК) ПТИ после прекращения применения фармакологического

препарата стал возвращаться к начальному уровню (уменьшился до 90%,  $p < 0,05$ ), хотя во всех исследуемых сериях значение продолжило увеличиваться. Значение АЧТВ: в опытных группах ограничивалась степень понижения показателя по сравнению с данными контроля ( $p < 0,05$ ). Во 2-й (ЛХТК 646 и АСК) и 3-й сериях (ЛХТК 648 и АСК) было зафиксировано уменьшение концентрации фибриногена (до 64% и 70% соответственно;  $p < 0,05$ ) и активности АТ III (до 84% и 81% соответственно;  $p < 0,05$ ). В опытных группах уменьшилась степень ТТ и содержание тромбоцитов в крови.

При использовании только ацетилсалициловой кислоты в течение 10 дней встречались как прокоагуляционные (повышение концентрации фибриногена, ПТИ и числа тромбоцитов, понижение ТВ), так и гипокоагуляционные сдвиги (рост ВР, АЧТВ и активности АТ III). Сочетание АСК с производными таурина (ЛХТК 648 и ЛХТК 646) дало такой же по течению, но гораздо более проявленный эффект. К 14-му дню после отмены АСК значения сместились в сторону повышения коагуляционного потенциала: АЧТВ снизилось в сравнении с исходным, а концентрация фибриногена – увеличилась. После прекращения применения комбинации АСК с производными таурина достигнутый в течение 10 суток использования сочетаний эффект почти полностью нивелировался.

**Заключение.** Таким образом, после прекращения использования АСК в дозе 4 мг/кг начинаются значительные изменения гемокоагуляционного потенциала: сначала в сторону гипокоагуляции (к 7-10-м суткам), потом – гиперкоагуляции (17–24-м сутки) и менее выраженное смещение в сторону гипокоагуляции после 24-х суток с постепенной стабилизацией большинства исследуемых значений венозной крови кроликов. Сочетанное использование ацетилсалициловой кислоты и сочетаний ЛХТК 648 (5,9 мг/кг) или ЛХТК 646 (7,2 мг/кг), в сравнении с применением АСК в виде монотерапии, оказывает значительное гипокоагуляционное действие, увеличивая сроки рекальцификации плазмы и АЧТВ, увеличивая активность антитромбина III, а также предупреждая рост содержания фибриногена. Гипокоагуляционное действие сочетаний ацетилсалициловой кислоты и соединений ЛХТК 646 или ЛХТК 648 при курсовом применении значительно более выраженное, чем соединений ацетилсалициловой кислоты с мексидолом или этоксидолом в изученных дозах: в большей степени повышается время рекальцификации, АЧТВ, активность антитромбина III, но при этом не предупреждается увеличение числа тромбоцитов в венозной крови кроликов. Спустя 14 дней после прекращения использования сочетаний ацетилсалициловой кислоты и соединений ЛХТК 646, и особенно ЛХТ 648, в отличие от данных после прекращения приема ацетилсалициловой кислоты соответствующего срока наблюдения, восстанавливается большинство изученных значений гемостаза.

## Список литературы

1. Аронов Д.М. Вторичная профилактика ишемической болезни сердца / Д.М. Аронов, В.Р. Лупанов // Лечащий врач. – 2004. – № 7. – С. 66–70.
2. Ахмедова Ш.С. Клинический эффект и состояние маркеров дисфункции эндотелия у больных с хронической сердечной недостаточностью, получавших терапию аспирином и карведилолом / Ш.С. Ахмедова, А.Г. Гадаев, А.А. Ходжиметов, Н.М. Нуриллаева // Профилактика заболеваний и укрепление здоровья. – 2009. – Т. 12, № 1. – С. 26–28.
3. Верткин А.Л. Безопасность и фармакоэкономическая эффективность применения различных препаратов ацетилсалициловой кислоты у пациентов с ИБС / А.Л. Верткин, О.Ю. Аристархова, Е.В. Адонина и др. // Русский медицинский журнал. – 2009. – Т. 17, № 8. – С. 570–575.
4. Верткин А.Л. Безопасность антиагрегатной терапии / А.Л. Верткин, В. Круглов, Е. Вовк и др. // Врач. – 2007. – № 3. – С. 108–112.
5. Зорькина А.В. Перспективы применения лекарственных препаратов антиоксидантного действия для оптимизации эффекта ацетилсалициловой кислоты / А.В. Зорькина, И.В. Юртаева, О.М. Киселева // Вестник восстановительной медицины. – 2008. – № 5. – С. 55–57.
6. Кропачева Е.С. Аспирин как безопасная основа антитромботической терапии / Е.С. Кропачева // Атмосфера. Кардиология. – 2008. – № 1. – С. 8–12.
7. Михайлова И.Е. Ацетилсалициловая кислота: сфера клинического применения и доказательства эффективности / И.Е. Михайлова, Н.Б. Перепеч // Русский медицинский журнал. – 2007. – Т. 15, № 22. – С. 1602–1609.
8. Панченко Е.П. Концепция атеротромбоза – основа патогенеза сердечно-сосудистых заболеваний. Основные направления антитромботической терапии // Русский медицинский журнал. – 2005. – Т. 13, № 7. – С. 433–439.
9. Панченко Е.П. Ацетилсалициловая кислота – основа антитромботической терапии у больных атеротромбозом / Е.П. Панченко, А.Л. Комаров // Русский медицинский журнал. – 2006. – № 4. – С. 201–207.
10. Явелов И.С. Аспирин в первичной профилактике сердечно-сосудистых осложнений: зависимость эффективности от пола (метаанализ рандомизированных контролируемых исследований) // Кардиология. – 2006. – Т. 46, № 3. – С. 75–76.

**Рецензенты:**

Инчина В.И., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой фармакологии Медицинского института ФГБОУ ВПО «Мордовский государственный университет имени Н.П. Огарева», г. Саранск;

Столярова В.В., д.м.н., профессор, профессор кафедры госпитальной терапии Медицинского института ФГБОУ ВПО «Мордовский государственный университет имени Н.П. Огарева», г. Саранск.