

ВЛИЯНИЕ АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВОЙ КИСЛОТЫ НА НЕКОТОРЫЕ ПЕРАМЕТРЫ ГЕМОСТАЗА И ЛИПИДНОГО ОБМЕНА ПРИ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЯХ

Малкина Н. В., Зорькина А. В., Букаев О. Н., Болванович А. Е.

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

Показано, что курсовое введение ацетилсалициловой кислоты в условиях гиперхолестеринемии приводит к ранним и более выраженным гипокоагуляционным изменениям гемостаза и к нарастанию дислипидемии. Также отмечено повышение активности трансаминаз и гликемии под влиянием введения ацетилсалициловой кислоты. Через 10 и 20 суток после отмены ацетилсалициловой кислоты наблюдаются гиперкоагуляционные изменения, а также продолжается нарастание изменений липидного обмена. На фоне введения комбинации ацетилсалициловой кислоты с этоксиолом наблюдаются более выраженные гипокоагуляционные изменения гемостаза, сопровождающиеся снижением уровня гиперхолестеринемии. После отмены комбинации не регистрируются значительные гиперкоагуляционные сдвиги показателей свертывающей системы крови, что свидетельствует о снижении опасности гиперкоагуляционных осложнений. Отмена комбинации ацетилсалициловой кислоты и этоксиолола также способствует снижению проатерогенных сдвигов липидного обмена, предупреждению развития маркеров цитолиза и снижению гликемии.

Ключевые слова: ацетилсалициловая кислота, этоксиолол, гемостаз, моделирование дислипидемии.

EFFECT OF ACETYLSALICYLIC ACID ON SOME HEMOSTASIS PARAMETERS AND LIPID METABOLISM IN THE PRESENCE OF METABOLIC DISORDERS

Malkina N. V., Zorkina A. V., Bukaeu O. N., Bolvanovich A. E.

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

It is shown that the acetylsalicylic acid course administration in cases of hypercholesteremia leads to earlier and more significant hypocoagulation changes of hemostasis and rising dyslipidemia. Also it is shown that there are transaminitis and glycemia as affected of acetylsalicylic acid. It is shown that hypercoagulation changes after 10 and 20 days after the acetylsalicylic acid withdrawal and it is continued lipid methabolism changes. It is shown more significant hypocoagulation changes of hemostasis with hypercholesteremia decrease in cases of acetylsalicylic acid and ethoxidol combination. It is not registered significant hypercoagulation shifts of blood coagulation after combination withdrawal that it reduces the risk of hypercoagulation morbidities. Acetylsalicylic acid and ethoxidol combination withdrawal also reduces proatherogenic shift of lipid metabolism, prevent the development of cytolytic markers and glycemia decrease.

Keywords: acetylsalicylic acid, ethoxidol, hemostasis, dyslipidemia simulation.

Ацетилсалициловая кислота (АСК) – самое распространённое дезагрегантное средство для профилактики сердечно-сосудистых событий при таких заболеваниях, как ишемическая болезнь сердца, цереброваскулярных заболеваний и тромбофилий различного генеза [1,2,3]. Несмотря на высокий профиль безопасности, препарат повышает риск серьёзных сердечно-сосудистых катастроф при прекращении использования, в том числе перед хирургическими вмешательствами и ненадлежащей приверженности к лечению [4,6,7]. Метаболические нарушения (сахарный диабет 2 типа и дислипидемии), диагностируемые у многих пациентов, нуждающихся в постоянной антитромботической терапии, приводят также к росту сердечно-сосудистых осложнений [5,6].

Цель исследования. Изучение влияния комбинированного введения АСК, этилметилгидроксипиридина малата (этоксидола) и их отмены на некоторые показатели системы гемостаза и данные биохимических методов исследования в эксперименте.

Материалы и методы исследования. Исследование проведено на 36 половозрелых кроликах породы «шиншилла» обоего пола массой 2,5–3,5 кг в соответствии с «Правилами лабораторной практики в Российской Федерации» (приказ МЗ и СР РФ № 708н от 23.08.2010 г.). Животные содержались в стандартных условиях вивария ФГБОУ ВПО «МГУ им. Н. П. Огарева».

Моделирование холестериновой дислипидемии во всех сериях осуществлялось путем ежедневного введения масляного раствора холестерина в дозе 40 мг/кг и витамина Д₂ в дозе 12500 МЕ/кг (в качестве прооксиданта) внутривентрикулярно зондовым способом 1 раз в день в течение 40 суток (Jowsufzai S.Y.K. et al., 1976, в модификации Артемьевой О.В., 2002). Устойчивая гиперхолестеринемия достигалась к концу 10 суток эксперимента.

В первой экспериментальной серии с 11-х по 20-е сутки эксперимента животным дополнительно вводили АСК в дозе 4 мг/кг ежедневно внутривентрикулярно зондовым способом. Во второй экспериментальной серии вводили АСК вышеуказанным способом и этоксидол в дозе 5 мг/кг в/м; в третьей опытной серии – АСК вышеуказанным способом и этоксидол в дозе 10 мг/кг в/м 1 раз в день в течение 10 дней (с 11-х по 20-е сутки) эксперимента.

В ходе экспериментального исследования забирали венозную кровь из краевой вены уха кролика. Результаты оценивались на 11 сутки моделирования холестериновой дислипидемии (условно исходные данные); после завершения введения исследуемых препаратов (на 21 сутки эксперимента); через 10 и 20 суток после отмены препаратов (т.е. на 31-е и 41-е сутки эксперимента).

Исследовались показатели гемостаза: концентрация фибриногена, активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), время рекальцификации плазмы (ВР), активность антитромбина III (АТ III), протромбиновый индекс (ПТИ), тромботест (ТТ), фибринолиз-тест, содержание тромбоцитов, растворимые фибрин-мономерные комплексы (РФМК).

В плазме крови определяли содержание общего белка, билирубина, содержание глюкозы, активность аланин- (АлТ) и аспартатаминотрансферазы (АсТ). Оценивали липидный спектр: концентрацию общего холестерина (ОХ); холестерина липопротеидов высокой плотности (ХсЛПВП); холестерина липопротеидов низкой плотности (ХсЛПНП), триглицеридов (ТГ); концентрацию общих липидов (ОЛ); рассчитывали содержание холестерина липопротеидов очень низкой плотности (ХсЛПОНП) по формуле: ХсЛПОНП =

ТГ/2,2; индекс атерогенности (ИА) по формуле Климова А.Н. (1980): $ИА = (ОХ - ХсЛПВП)/ХсЛПВП$.

Результаты исследования обрабатывали методами вариационной статистики на персональном компьютере с использованием программы «Statistica 6.0».

Результаты исследования и их обсуждение

На фоне курсового введения АСК (4 мг/кг) в условиях моделирования гиперхолестеринемии наблюдалось увеличение АЧТВ на 14 % ($p < 0,05$) и ВР – на 50 % ($p < 0,05$), подъем активности АТ III на 26 % ($p < 0,05$) по сравнению с условно исходными данными. Величина ТТ понижалась на 34 % ($p < 0,05$). При этом ТВ сокращалось на 12 %, замедлялось время фибринолиза в 2,2 раза ($p < 0,001$). Количества тромбоцитов возросло в 2 раза ($p < 0,01$) (рис.1).

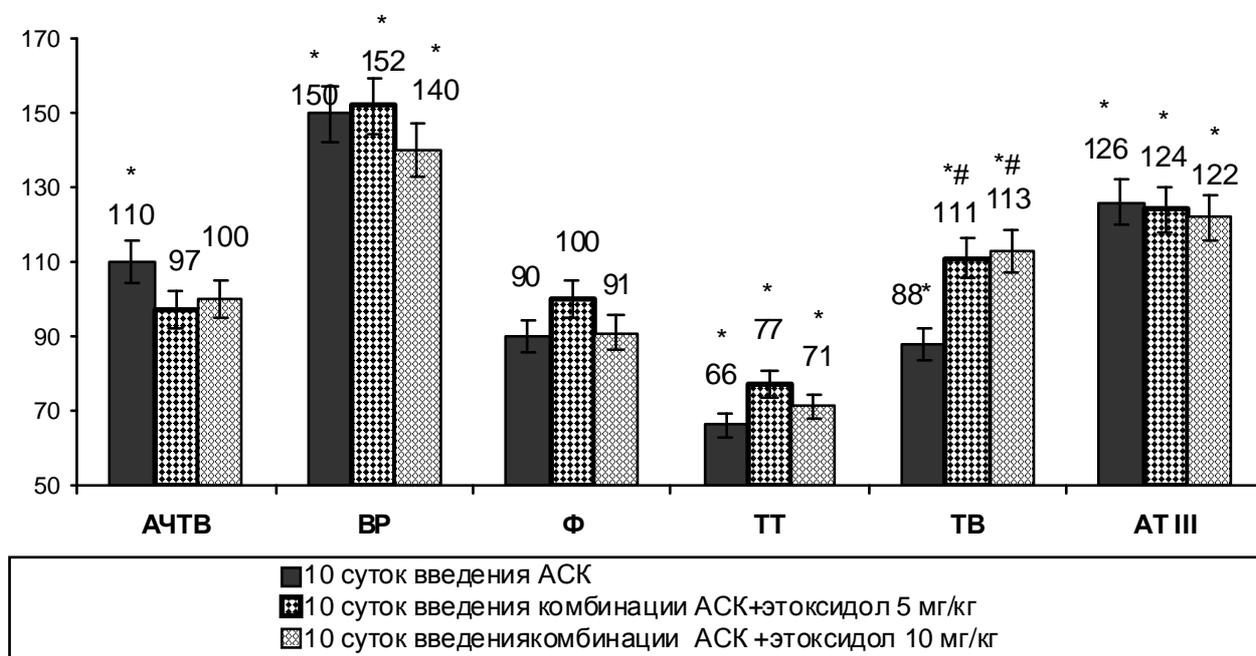


Рис.1. Влияние комбинации АСК и этоксида (10 суток введения) на показатели гемостаза в условиях моделирования холестериновой дислипидемии (в % к условно исходным данным); * – достоверность различия $p < 0,05$ по сравнению с условно исходными данными соответствующей экспериментальной серии, # – с показателями на фоне введения АСК в виде монотерапии

Регистрировались изменения показателей липидного обмена в виде увеличения содержания ОХ на 28 % ($p < 0,05$), ХсЛПНП на 36 % ($p < 0,05$), отмечался рост ИА в 2,2 раза ($p < 0,001$) по сравнению с условно исходными показателями. На этом фоне уменьшалась концентрация ХсЛПВП на 51 % ($p < 0,001$). Наблюдался подъем активности АЛТ на 23 % ($p < 0,05$), АСТ – на 73 % ($p < 0,05$). Содержание глюкозы возрастало на 31 % ($p < 0,05$) по сравнению с условно исходными данными.

Через 10 суток после отмены АСК в условиях продолжающейся нагрузки экзогенным холестерином наблюдалось уменьшение АЧТВ на 16 % ($p<0,05$), ВР – на 17 % ($p<0,05$), снижалась активность АТ III на 30 % по сравнению с данными предыдущего срока наблюдения ($p<0,05$), повышалась степень ТТ на 21 % ($p<0,05$) (рис. 2). Количество тромбоцитов и время фибринолиза сохранялись на прежнем уровне.

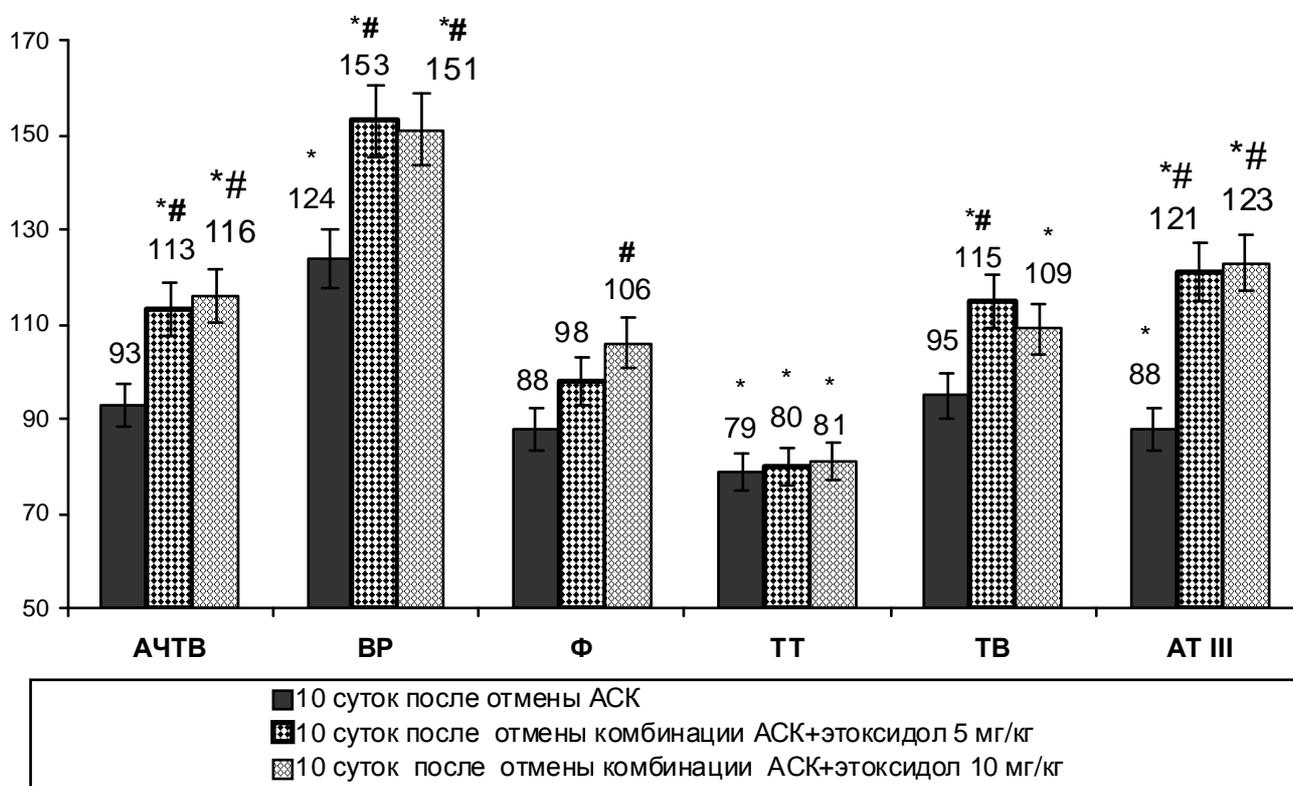


Рис. 2. Влияние отмены комбинации АСК и этоксида (через 10 суток) на показатели гемостаза в условиях моделирования холестериновой дислипидемии (в % к условно исходным данным); * – достоверность различия $p<0,05$ с условно исходными данными соответствующей экспериментальной серии, # – с данными на фоне введения АСК в виде монотерапии

Через 20 суток после прекращения введения АСК в условиях гиперхолестеринемии вновь наблюдалось нарастание гипокоагуляционных изменений: повышались АЧТВ, ВР, ТВ, активность АТ III. Понижался уровень фибриногена по сравнению с предыдущими данными (рис. 3). Время фибринолиза по-прежнему оставалось замедленным. При этом отмечался рост количества тромбоцитов (с 34,2 % до 67,4 %).

Через 10 суток после отмены АСК сохранялось увеличение показателей: ОХ – на 16 % ($p<0,05$), ХсЛПНП – на 48 % ($p<0,05$), ХсЛПОНП – на 30 % ($p<0,05$) по сравнению с условно исходными данными. Через 20 суток после отмены АСК регистрировался дальнейший рост показателей. Так, уровни ХсЛПНП и ОХ были выше условно исходных данных на 54 % и на 67 % соответственно ($p<0,001$). Активность трансаминаз не отличалась от показателей

предыдущего срока наблюдения, показатель РФМК во всех сериях эксперимента оставался отрицательным.

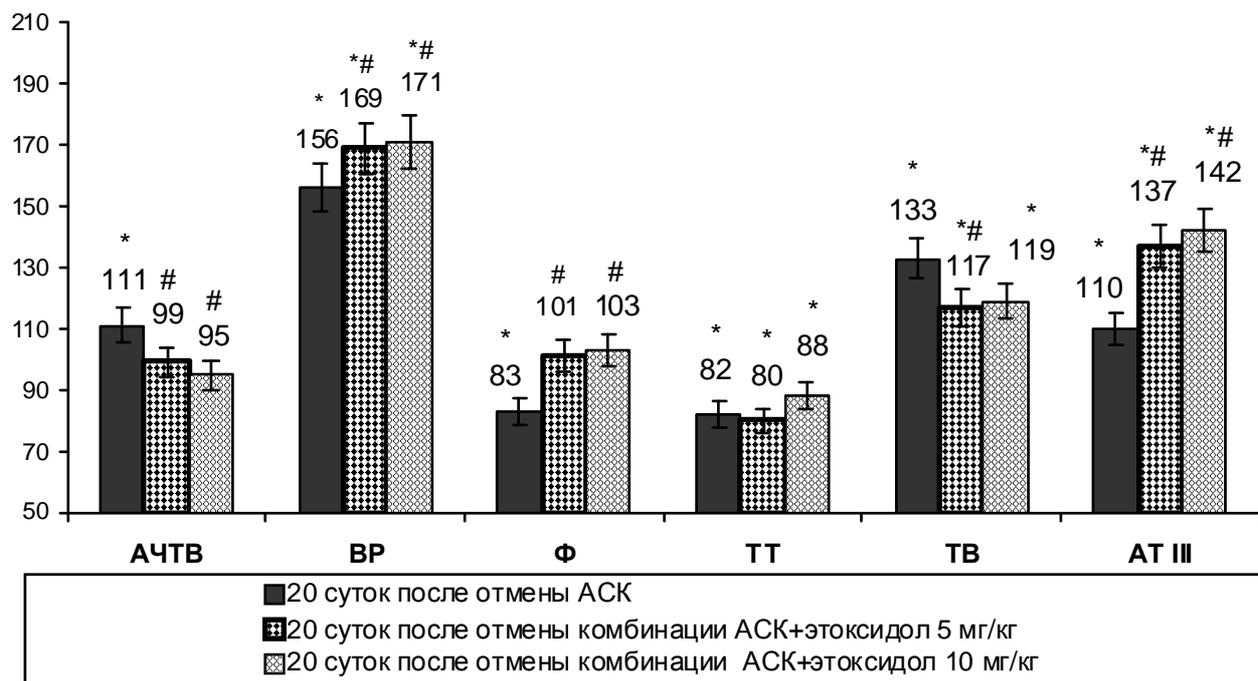


Рис. 3. Влияние отмены комбинации АСК и этоксидаола (через 20 суток) на показатели гемостаза в условиях холестериновой дислипидемии (в % к условно исходным данным); * – достоверность различия $p < 0,05$ по сравнению с условно исходными данными соответствующей экспериментальной серии; # – с показателями соответствующего срока наблюдения на фоне отмены АСК

Комбинированное применение АСК и этоксидаола в дозе 5 мг/кг в условиях холестериновой дислипидемии привело к удлинению ТВ на 26 % ($p < 0,05$), замедлению фибринолиза на 22 % ($p < 0,05$) по сравнению с условно исходными данными (рис. 1). Не регистрировалось достоверного роста количества тромбоцитов. Через 10 суток после отмены комбинации препаратов по сравнению с группой, где исследовалась отмена АСК, отмечалось ускорение фибринолиза на 24 % ($p < 0,05$), количество тромбоцитов сократилось на 46 % ($p < 0,001$). Наблюдалась более высокая активность АТ III (на 39 %). Степень тромботеста оставалась на исходном уровне, в отличие от данных группы сравнения (рис. 2).

При введении комбинации АСК с этоксидолом, вводимым в большей дозе – 10 мг /кг, наблюдалось сокращение времени фибринолиза (с $213,0 \pm 13,7$ до $189,0 \pm 15,4$ мин, $p < 0,05$). Через 10 суток после отмены препаратов сохранялось удлинение АЧТВ и ВР по сравнению с данными предыдущего срока наблюдения. Время фибринолиза восстанавливалось до условно исходных показателей. Степень ТТ, ТВ, содержание фибриногена и активность антитромбина III не отличались от серии, где исследовалась отмена комбинации АСК с этоксидолом в меньшей дозе. Количество тромбоцитов (с $534,4 \pm 55,2$ до $490,0 \pm 23,1$, $p < 0,05$) снижалось в меньшей степени.

Применение комбинации АСК и этоксида в дозе 5 мг/кг предупреждало рост содержания ОХ, маркеров цитолиза, а также позволило снизить уровень гликемии, по сравнению с группой, где вводилась только АСК. Через 10 суток после отмены комбинации препаратов отмечалось снижение содержания ОХ на 42 % ($p<0,05$), ХсЛПНП – на 39 % ($p<0,05$), ИА – на 44 % ($p<0,05$), содержания глюкозы – на 37 % ($p<0,05$), в сравнении с группой соответствующего срока наблюдения. Через 20 суток после отмены комбинации препаратов регистрировалось снижение ХсЛПНП на 25 % ($p<0,05$) и уровня глюкозы – на 29 % ($p<0,05$), в сравнении с серией, где исследовалась АСК в виде монотерапии.

При увеличении дозы этоксида до 10 мг/кг в комбинации с АСК наблюдалось более выраженное снижение ОХ и ИА, составившее 52 % ($p<0,05$) и 57 % ($p<0,05$) соответственно от условно исходных показателей, полностью предупреждалось снижение ХсЛПВП.

Выводы

1. Введение ацетилсалициловой кислоты в условиях холестеринемии в эксперименте способствует гипокоагуляционным сдвигам свертывающей системы крови, сопровождающимся ростом количества тромбоцитов, прогрессированием нарушений липидного обмена и развитием гипергликемии.

2. Применение комбинации ацетилсалициловой кислоты и этоксида в условиях гиперхолестеринемии способствует повышению гипокоагуляционного действия ацетилсалициловой кислоты, а также предотвращает гиперкоагуляционные изменения и развитие тромбоцитоза после отмены препаратов.

3. Введение ацетилсалициловой кислоты в комбинации с этоксидом в условиях моделирования гиперхолестеринемии способствует снижению проатерогенных сдвигов липидного обмена, снижает активность трансаминаз и предупреждает развитие гипергликемии.

Список литературы

1. Зорькина А.В. Некоторые аспекты фармакологического действия ацетилсалициловой кислоты в эксперименте. Врач-аспирант / А.В. Зорькина, С.Ю. Кочетков, Н.М. Зауралова, Н.В. Малкина // Научно-практический журнал. – № 4(41). – Воронеж: Изд-во «Научная книга», 2010. – С. 42-49.
2. Лупанов В.П. Роль ацетилсалициловой кислоты при вторичной профилактике атеросклероза и его осложнений // Русский Медицинский Журнал. – 2009. – Т. 17, № 14. – С. 898-900.

3. Косарев В.В., Бабанов С.А. Антиагреганты: клинико-морфологические подходы к применению при ишемической болезни сердца // Русский Медицинский Журнал. – 2009. – Т. 17, № 18. – С. 1172-1176.
4. Баркаган З.С., Котовщикова Е.Ф. Сравнительный анализ основных и побочных эффектов различных форм ацетилсалициловой кислоты // Клиническая фармакология и терапия. – 2004. – Т. 13, № 3. – С. 1–4.
5. Albaladejo P. Aspirin withdrawal and acute lower limb ischemia / P. Albaladejo, T. Geeraerts, F. Francis et al. // Anesthesia and Analgesia. – 2004. – Vol. 99. – P. 440–443.
6. Biondi-Zoccai G. A systematic review and meta-analysis on the hazards of discontinuing or not adhering to aspirin among 50 279 patients at risk for coronary artery disease / G. Biondi-Zoccai, M. Lotrionte, P. Agostoni et al. // European Heart Journal. – 2006. – Vol. 27. – P. 2667–2674.
7. Portnay E.L. Prior aspirin use and outcomes in elderly patients hospitalized with acute myocardial infarction / E.L. Portnay, J.M. Foody, S.S. Rathore et al. // Journal of the American College of Cardiology. – 2005. – Vol. 46. – P. 967–974.
8. Santopinto J. Prior aspirin users with acute non-ST-elevation coronary syndromes are at increased risk of cardiac events and benefit from enoxaparin / J. Santopinto, E.P. Gurfinkel, V. Torres et al. // American Heart Journal. – 2001. – Vol. 141. – P. 566–572.

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.