

ВЛИЯНИЕ ПЕНТОСАНА ПОЛИСУЛЬФАТА НА ПОКАЗАТЕЛИ ГЕМОСТАЗА И ЛИПИДНОГО ОБМЕНА У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

И.Я. Ханюкова, А.В. Танцура

*Украинский государственный научно-исследовательский институт
медико-социальных проблем инвалидности, Днепропетровск*

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, лечение, гемостаз, антитромботические средства.

Считается доказанным, что в развитии и прогрессировании ИБС, помимо нарушений липидного обмена, важную роль играют нарушения в системе гемостаза, в частности повышение функциональной активности тромбоцитов, что приводит к изменению реологических свойств крови и повышенной склонности к тромбообразованию [1, 4, 5]. Поэтому поиск новых путей коррекции нарушений гемостаза и проатерогенной дислипидемии является актуальной проблемой.

Среди большого количества антитромботических средств особое место занимают гепариноподобные антитромботические средства, или, как еще их называют гепариноиды. Термин «гепариноиды» впервые использовал ученый Bianchini в начале 1950 года. В учебнике по фармакологии Nauschild за 1960 год гепариноиды определялись как сульфатированные полусинтетические антикоагулянты.

К этому классу полусинтетических антикоагулянтов относится пентосан полисульфат, который является высокосульфатированным полусинтетическим низкомолекулярным полисахаридом.

Пентосана полисульфата натриевая соль препятствует развитию тромбозов и лизирует образовавшиеся тромбы за счет повышения эндогенного фибринолитического потенциала, действуя через механизм фибринолиза и его АТ III независимые противосвертывающие эффекты. Поскольку при этом снижается вязкость крови (возможно, за счет повышения эластичности эритроцитов), пентосана полисульфата натриевая соль также улучшает перфузию. Кроме того, активное вещество препарата освобождает липопротеинлипазу, снижая тем самым уровни общих липидов, триглицеридов и холестерина в крови. Достижимый таким образом сдвиг липопротеиновых фракций в сторону липопротеинов высокой плотности снижает риск развития атеросклероза.

Биодоступность препарата при подкожном или внутримышечном введении составляет почти 100%. Через 1—2 ч после подкожной инъекции наблюдаются наивысшие уровни в плазме. Период полувы-

ведения из плазмы составляет 25 ч. Пентосана полисульфата натриевая соль выводится, главным образом, через почки и лишь в незначительном количестве — с калом. В моче обнаруживается как неизменное активное вещество, так и его десульфатированные и деполимеризованные метаболиты [7].

Цель работы — изучение влияния пентосана полисульфата натриевой соли (препарат «Пентосан полисульфат SP 54») на показатели гемостаза при ишемической болезни сердца (ИБС) с тромбозом вен нижних конечностей в анамнезе.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обследовано 23 больных ИБС со стенокардией напряжения II-III функциональных классов (20 мужчин и 3 женщины в возрасте от 49 до 60 лет). Все пациенты с ИБС имели в анамнезе тромбоз вен нижних конечностей давностью от 2 до 5 лет, а также разной степени выраженности не корригируемую специальной гипохолестериновой диетой дислипидемию. На момент исследования пациенты по различным причинам не принимали статины не менее 4 нед (возникновение побочных эффектов, низкий комплаенс).

Курс лечения пентосаном полисульфатом составил 4 нед (2 нед в стационаре и 2 нед амбулаторно). Первые пять дней препарат назначали в виде внутримышечных инъекций по 50 мг 2 раза/сут (100 мг), затем вводили перорально — по 2 таблетки (100 мг) 2 раза/сут до 4 нед.

В контрольную группу вошли 16 больных ИБС: 12 мужчин и 4 женщины, средний возраст — $(51,3 \pm 1,21)$ года.

У всех больных проводили сбор жалоб, анамнеза, осмотр, клинико-инструментальное обследование.

Кровь для биохимического исследования в количестве 10 мл брали натощак. Все исследования проводили в первые 2 ч после взятия крови до приема препарата и через 2 и 4 нед.

Для определения состояния липидного обмена использовались следующие методики: определение уровней общего холестерина методом Илька,

основанном на реакції з уксусним ангідридом, тригліцеридів — по уніфіцированній методикі, основанній на реакції з ацетилацетоном, бета-ліпопротеїдів — турбодиметричним методом по Бурштейну і Саму. Показатели холестерина ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВП) і ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНП) визначаються розрахунковим методом.

О состоянии свертывающей и противосвертывающей систем крови судили по индексу протромбинового времени, количеству фибриногена, определяемому по методу Рутберга. Время рекальцификации плазмы, время лизиса зуглобулиновых сгустков, толерантность плазмы к гепарину, время агрегации тромбоцитов определяли по унифицированным методикам [8].

Статистическая обработка материала включала определение t-критерия Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

У больных обеих групп (принимавших пентосан полисульфат и контрольной группы) выявлены гиперкоагуляционные изменения в системе гемостаза, проявляющиеся снижением фибринолитической активности крови и увеличением содержания фибриногена. Из других показателей отмечено уменьшение протромбинового времени. Достоверных различий между группами в начале наблюдения не было.

Таким образом, у больных выявлена повышенная функциональная активность тромбоцитов и изменение в сторону гиперкоагуляции плазменного звена гемостаза.

Под влиянием пентосана полисульфата у пациентов уже через 2 нед снизилось содержание фибриногена на 50%, отмечена тенденция к удлинению времени реакции и времени коагуляции, сокращению АЧТВ. Через 4 нед фибринолитическая активность крови продолжала повышаться — до $(57,8 \pm 7,66)$ %, уровень же агрегации тромбоцитов составил $(61,1 \pm 1,4)$ % ($P < 0,05$).

В контрольной группе изменений гемостаза не произошло.

Таким образом установлено, что пентосан полисульфат значительно влияет на параметры системы гемостаза, проявляющиеся в большинстве случаев уже через 2 нед от начала приема препарата.

В группе больных, получавших пентосан полисульфат, через 2 нед лечения из показателей липидограммы достоверно изменились лишь уровни холестерина ЛПНП и ЛПВП: содержание холестерина ЛПНП снизилось на 11%, а холестерина ЛПВП возросло на 15% (рис. 1).

Через 4 нед наблюдения эта тенденция сохранилась, при этом уровень общего холестерина снизился на 17% от исходного ($P < 0,05$) (рис. 2).

В этой группе больных через 4 нед лечения пентосаном полисульфатом на 22% от исходного ($P < 0,05$) снизился уровень холестерина липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП). Через 4 нед отмечено существенное снижение уровня триглицеридов (на 27%) и холестерина ЛПНП (на 19%), а содержание холестерина ЛПВП возросло на 21%.

В контрольной группе показатели липидного спектра крови статистически достоверно не изменились.

Таким образом, под влиянием приема пентосана полисульфата улучшается липидный спектр крови, более существенно — к 4-й неделе приема препарата (таблица).

Побочные эффекты пентосана полисульфата у пациентов не наблюдались.

ОБСУЖДЕНИЕ

Значение состояния системы гемостаза в прогрессировании ИБС обусловлено его ролью в развитии тромбоза и спазма коронарных артерий. Особая роль отводится тромбоцитам в формировании внутрисосудистой коагуляции и других патогенетических звеньях развития ИБС.

В большинстве исследований у пациентов с ИБС выявлено изменение функционального состояния тромбоцитов. Е.И. Соколов и соавт. [9] показали, что при ИБС индуцированная АДФ, агрегация тромбоцитов на 29% выше, чем у здоровых лиц. По данным В.А. Люсова и соавт. [6], из 33 обследованных со стабильной стенокардией у 52% агрегация была повышена, у 33% снижена и лишь у 15% находилась в пределах нормы. По наблюдениям других авторов, у больных со стабильной стенокардией напряжения обнаружено не только увеличение, но и снижение агрегационной способности тромбоцитов. Выявлено также повышение агрегации по мере давности стенокардии. У больных ИБС наблюдались также существенные нарушения в системе плазменного гемостаза, усугубляющиеся с прогрессированием заболевания [10].

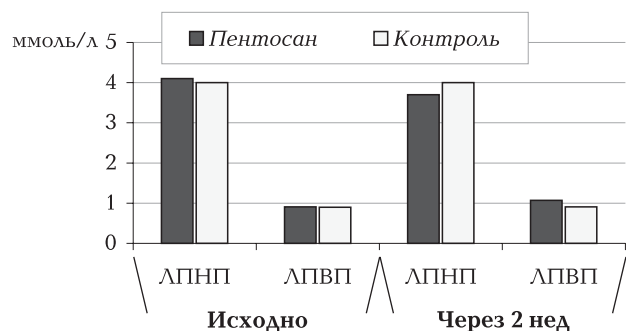


Рис. 1. Динамика показателей холестерина ЛПНП и ЛПВП

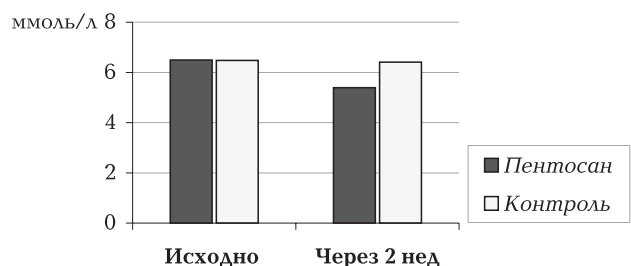


Рис. 2. Динамика показателей уровня общего холестерина

Таблиця. Динаміка показателів ліпидограми на фоні терапії пентосаном полісульфатом ($M \pm m$), ммоль/л

Показатель		Исходно	Через 2 нед	Через 4 нед
Холестерин	Пентосан полісульфат	6,49 ± 0,534	6,43 ± 0,338	5,39 ± 0,341*
	Контроль	6,48 ± 0,527	6,43 ± 0,342	6,44 ± 0,325
Холестерин ЛПНП	Пентосан полісульфат	4,1 ± 0,024	3,7 ± 0,019	3,3 ± 0,017*
	Контроль	4,0 ± 0,021	4,0 ± 0,023	3,9 ± 0,018
Холестерин ЛПВП	Пентосан полісульфат	0,91 ± 0,016	1,07 ± 0,013	1,08 ± 0,017*
	Контроль	0,9 ± 0,015	0,91 ± 0,016	0,91 ± 0,014
Тригліцериди	Пентосан полісульфат	1,94 ± 0,016	1,89 ± 0,013	1,42 ± 0,011*
	Контроль	1,93 ± 0,012	1,91 ± 0,011	1,91 ± 0,010

Примечание. * $P < 0,05$.

О повышении свертывающего потенциала крови у больных ИБС по сравнению со здоровыми лицами свидетельствуют достоверное повышение уровня фибриногена, а также увеличение в 4,5 раза содержания растворимого фибрина и продуктов деградации фибриноген-фибрина. По мнению ряда авторов, повышение содержания фибриногена в плазме крови и его высокомолекулярных соединений является одной из главных причин нарушения реологических свойств крови, играющих важную роль в прогрессировании ИБС [2]. Во Фремингемском исследовании [11] выявлена достоверная корреляция уровня фибриногена с частотой случаев коронарной смерти. Получены данные о взаимосвязи гемостатических изменений и клинических форм ИБС с тяжестью течения заболевания. Так, установлено, что наиболее выраженные изменения системы гемостаза определяются у больных со стенокардией III-IV функциональных классов и постинфарктным кардиосклерозом. Показано, что с отягощением стенокардии содержание фибриногена, растворимого фибрина, продуктов деградации фибрина достоверно возрастало, а фибринолитическая активность крови снижалась [3].

Таким образом, при ИБС угнетаются фибринолиз, активується гемостаз, що грає важливу роль в прогресуванні захворювання. Следователно, вопросы коррекции этих нарушений особенно актуальны.

Кроме того, в экспериментальных, эпидемиологических и клинических исследованиях, выполненных в последние 50 лет, выявлена тесная взаимосвязь между нарушениями липидного спектра (дислипидемиями) и развитием атеросклероза. По данным Национального научного центра Института кардиологии им. Н.Д. Стражеско АМН Украины, в украинской популяции повышенный уровень общего холестерина в трудоспособном возрасте определяется в среднем в 50% случаев.

Сегодня установлена прямая корреляционная связь между заболеваемостью и смертностью от ИБС и уровнем холестерина в крови, а гиперхолестеринемия наряду с курением, ожирением, артериальной гипертензией, сахарным диабетом и

возрастом являются главными факторами риска развития атеросклероза и его осложнений [12].

Следовательно коррекция дислипидемий при ИБС является одной из важнейших задач вторичной профилактики, направленной на предупреждение осложнений, улучшение клинического течения и прогноза заболевания.

По нашим данным, у больных ИБС с тромбозом вен нижних конечностей в анамнезе в сочетании с дислипидемией прием пентосана полисульфата оказывал выраженное влияние на агрегацию тромбоцитов, содержание фибриногена и фибринолитическую активность крови. Выявлено также несомненное положительное влияние пентосана полисульфата на уровень общего холестерина и его атерогенных фракций.

Таким образом, у больных ИБС с тромбозом вен нижних конечностей в анамнезе под влиянием антитромботической терапии пентосаном полисульфатом наряду с положительными изменениями в системе гемостаза происходят положительные изменения липидного спектра крови.

ВЫВОДЫ

Пентосан полисульфат через 2 нед лечения у пациентов с ИБС и тромбозом вен нижних конечностей в анамнезе способствует снижению агрегации тромбоцитов, уровня фибриногена, а также удлинению времени коагуляции и повышению фибринолитической активности крови.

Пентосан полисульфат через 2 нед лечения у пациентов с ИБС и тромбозом вен нижних конечностей в анамнезе способствует уменьшению содержания общего холестерина, холестерина липопротеидов низкой и очень низкой плотности, триглицеридов, повышению уровня холестерина липопротеидов высокой плотности. Полученный сдвиг липопротеиновых фракций в сторону липопротеидов высокой плотности снижает риск дальнейшего развития атеросклероза.

Пентосан полисульфат может быть использован для коррекции нарушений системы гемостаза и липидного спектра крови у пациентов с ИБС и тромбозом вен нижних конечностей в анамнезе.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Белоусов Ю.Б., Разумов В.Б. Система свертывания крови и фибринолиз.— Саратов, 1975.— Ч. 2.— С. 18—20.
2. Богоявленский В.Ф., Курашов М.И., Милославский Я.М. Микроциркуляция и реологические свойства крови при атеросклерозе // Врач. дело.— 1999.— № 8.— С. 26—29.
3. Діагностика, профілактика та лікування дисліпідемій: Методичні рекомендації робочої групи Українського наукового товариства кардіологів з проблем атеросклерозу та хронічних форм ІХС, 2004.
4. Жаров Е.И., Стырова Т.К., Верткий А.А. Тромбоцитарно-сосудистый, плазменный гемостаз и преходящая ишемия миокарда // Врач. дело.— 2001.— Т. 31, № 8.— С. 86—90.
5. Люсов В.А., Белоусов Ю.Б. Гемостаз при сердечно-сосудистых заболеваниях // Кардиология.— 1994.— Т. 14, № 11.— С. 5—13.
6. Люсов В.А., Белоусов Ю.Б. Роль гемостаза и реологии крови в патогенезе ИБС // Кардиология.— 1997.— Т. 17, № 5.— С. 8—13.
7. Пентосан полисульфат SP 54: Сборник научных статей и результатов клинических испытаний по препарату пентосан полисульфат SP 54. 1999.
8. Руководство по клинической лабораторной диагностике / Под ред. М.А. Базарновой и В.Г. Морозовой.— К.: Вища школа, 1986.— 278 с.
9. Соколов Е.И., Балуга М.В., Новикова И.В. Значение нарушения состояния сосудисто-тромбоцитарного и плазменного звеньев системы гемостаза в патогенезе диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови при ИБС // Кардиология.— 1996.— № 9.— С. 59—63.
10. Соколов Е.И., Балуга М.В. Нарушение аититромбогенных свойств стенки сосудов у больных ИБС и восстановление их с помощью комплекса фармакологических препаратов // Кардиология.— 1999.— 5.— С. 50—53.
11. Thompson W.D. Atherosclerosis plaque growth: presence of stimulatory fibrin degradation products // Blood Coagul Fibrinolysis.— 1990.— Vol. 1, N 4—5.— P. 489—493.

**ВПЛИВ ПЕНТОСАНУ ПОЛІСУЛЬФАТУ
НА ПОКАЗНИКИ ГЕМОСТАЗУ ТА ЛІПІДНОГО ОБМІНУ
У ХВОРИХ НА ІШЕМІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ**

І.Я. Ханюкова, А.В. Танцюра

23 хворих на ішемічну хворобу серця зі стенокардією напрути II-III функціонального класу та тромбозом вен нижніх кінцівок давністю 2—5 років отримали курс лікування пентосаном полісульфатом. Перші 5 днів препарат призначали як внутрішньом'язові ін'єкції по 50 мг двічі на добу (100 мг), а потім перорально по 2 таблетки (100 мг) 2 рази на добу до 4 тиж. Пентосан полісульфат сприяв зниженню агрегації тромбоцитів, рівня фібриногену, а також подовженню часу коагуляції і підвищенню фібринолітичної активності і може застосовуватися для корекції порушень системи гемостаза і ліпідного спектра крові у пацієнтів з ішемічною хворобою серця і тромбозом вен нижніх кінцівок.

**THE EFFECTS OF PENTOSAN POLYSULFATE
ON THE INDICES OF HEMOSTASIS AND LIPID EXCHANGE
IN PATIENTS WITH ISCHEMIC HEART DISEASE**

I.Ya. Khanyukova, A.V. Tantsura

The pentosan polysulfate treatment course was administered to 23 patients with ischemic heart disease, II-III functional class angina pectoris and the lower extremities thrombosis of 2-5 years duration. The first 5 day the drug was injected intramuscular in a dose of 50 mg twice a day (100 mg), and thereafter orally 2 tablets (100 mg) twice a day for over 4 weeks. Pentosan polysulfate promoted the decrease of platelet aggregation, fibrinogen level as well as the prolongation of coagulation time and increase of fibrinolytic activity. It can be used for the correction of hemostasis system disturbance and blood lipid spectrum in patients with ischemic heart disease and the lower extremities thrombosis.