DOI: 10.17117/na.2016.02.03.060

<http://ucom.ru/doc/na.2016.02.03.060.pdf>

Поступила (Received): 01.02.2016

**Дмитриенко С.В., Коневских Ю.А.,
Испирьян А.А., Подрезова М.А.
Опыт применения аденозина
с антиагрегантной целью у пациентов с ИБС
(на базе кардиологи-ческого отделения)**

**Dmitrienko S.V., Konevsky Yu.A., Ispiryan A.A., Podresova M.A.
Experience of application of adenosine
in patients with ischemic heart disease**

Применение ацетилсалициловой кислоты – как одного из ведущих антиагрегантных препаратов у пациентов, страдающих ИБС, зачастую осложняется такой проблемой как аспиринрезистентность. Поскольку данное явление широко распространено среди когорты пожилых больных – наше исследование представляет альтернативные возможности антиагрегантной терапии у пациентов, страдающих различными сердечно-сосудистыми заболеваниями. Также в статье оцениваются возможности сделать более безопасной схему лечения антиагрегантами

Ключевые слова: аденозин, ИБС, аспиринрезистентность

The treatment of elderly patients is always a serious problem – of the presence, usually a combination of several diseases, but also because of poor tolerance to standard therapies. Our study provides alternative therapy antyagregantnoy lung-heart disease in these patients

Key words: adenosine, coronary heart disease, aspirin resistance

Дмитриенко Сергей Валерьевич

Заведующий отделением

Воронежская городская клиническая больница скорой медицинской помощи № 8
г. Воронеж, ул. Ростовская, 90

Dmitrienko Sergey Valerievich

Head of Department

Voronezh city clinical emergency hospital № 8
Voronezh, Rostov st., 90

Коневских Юлия Афанасьевна

Кандидат медицинских наук, врач

Воронежская городская клиническая больница скорой медицинской помощи № 8
г. Воронеж, ул. Ростовская, 90

Konevsky Julia Afanasievna

Candidate of Medical Sciences, Doctor

Voronezh city clinical emergency hospital № 8
Voronezh, Rostov st., 90

Испирьян Артем Андреевич

Врач

Воронежская городская клиническая больница скорой медицинской помощи № 8
г. Воронеж, ул. Ростовская, 90

Ispirian Artem Andreevich

Doctor

Voronezh city clinical emergency hospital № 8
Voronezh, Rostov st., 90

Подрезова Марина Александровна

Врач

Воронежская городская клиническая больница
скорой медицинской помощи № 8
г. Воронеж, ул. Ростовская, 90**Podresova Marina Aleksandrovna**

Doctor

Voronezh city clinical emergency hospital № 8
Voronezh, Rostov st., 90

Применение ацетилсалициловой кислоты – как одного из ведущих антиагрегантных препаратов у пациентов, страдающих ИБС, зачастую осложняется такой проблемой как аспиринрезистентность. Поскольку данное явление широко распространено среди когорты пожилых больных – наше исследование представляет альтернативные возможности антиагрегантной терапии у пациентов, страдающих различными сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Актуальность.

Впервые предположение о существовании специфических рецепторов к аденозину было высказано в 1970г. В ряде исследований было доказано, что аденозин и некоторые адениновые нуклеотиды вызывают повышение содержания цАМФ в срезах коры головного мозга [2]. В 1972г. Бернсток выдвинул гипотезу, рассматривающую АТФ как нейротрансмиттер, действующий в различных тканях. Дальнейшее исследование эффектов аденозина и АТФ показало, что на наружной поверхности клеточных мембран имеются рецепторы, названные пуриновыми и подразделенные на два типа – P_1 и P_2 . Собственно аденозиновые рецепторы (подтип P_1) включают в себя 4 подтипа, различающихся на молекулярном уровне. В ходе дальнейших исследований было установлено, что на поверхности тромбоцитов располагаются рецепторы одного из этих подтипов, обозначаемые как A_2 [1,5,7]. Влияние аденозина на содержание и транспортировку внутриклеточного кальция (Ca^{2+}) в тромбоцитах путем сопряжения с активацией синтеза цАМФ может привести к ингибированию агрегации тромбоцитов. А принимая во внимание способность дипиридамола потенцировать действие аденозина, с большой долей вероятности можно предположить усиление антиагрегантных свойств при их совместном применении[1,3,6.].

Цель и задачи.

В исследовании планировалось изучить антиагрегантные способности аденозина, в комбинации с дипиридамолом, при лечении больных с ИБС.

Материалы и методы.

В исследовании участвовали 62 пациента (обоих полов в равном процентном соотношении), средний возраст которых составил $57,8 \pm 10,4$ года. Из них у 43 была стенокардия напряжения, у 19 – перенесенный ИМ. Также 33 пациента в качестве сопутствующей патологии имели ХСН I – II стадии. Подтверждение диагноза и обследование производились с помощью обще-принятых клинико-инструментальных методик для диагностики ИБС и ХСН. С целью уточнения наличия ИБС выполнялись суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру и ЭхоКГ, для установления стадии ХСН – тест 6- минутной ходьбы.

Все пациенты, включенные в исследование, получали терапию, согласно стандартам ведения имеющих у них заболеваний, и различались только применяемыми схемами антиагрегантной терапии. Обследованные были разде-

лены на две группы : в первой, включившей в себя 29 человек, пациенты получали в качестве традиционной антиагрегантной терапии препараты аспирина, перорально: или ацетилсалициловую кислоту в суточной дозе 75 – 150 мг/сут, или препараты «защищенного» аспирина (тромбо Асс) в дозе 50 – 150 мг/сут. Во вторую группу, в составе 33 человек, попали пациенты с непереносимостью аспирина и с целью антиагрегации получали предложенную нами схему. В этой группе применялся аденозин, в виде раствора АТФ, вводимого внутривенно в дозе 10 мг/сут, и дипиридамола, который пациенты получали в дозе 75мг/сут, перорально. Затем оценку агрегационной способности тромбоцитов проводили с помощью визуальных тестов (торможение агрегации, индуцированной УИА – универсальным индуктором агрегации).

Результаты.

В ходе исследования в обеих группах эффективность антиагрегантной терапии оценивалась в течение 12 дней и включала в себя не только визуальное определение агрегации тромбоцитов, но также контролировалась с помощью динамического ЭКГ –наблюдения и субъективной характеристики самими пациентами своего самочувствия и переносимости лечения. При подведении итогов было установлено- успешная антиагрегантная терапия была достигнута в 93% случаев: в группе аспирина эффективность составила 94,9%; а во второй (группе аденозина – 91,5 % (препарат вводился парентерально в дозе 10 мг/сут в сочетании с пероральным приёмом дипиридамола в суточной дозе 75 мг/сут).

В обеих группах тесты визуальной оценки агрегации тромбоцитов до начала терапии достоверно не различались (при $p < 0,05$) между собой и составляли при тест-агрегации, выполненной с помощью УИА 20 ± 4 сек.

В результате использование раствора АТФ (аденозина) с анти-агрегантными целями дало положительный эффект у 28 больных (91,5 % случаев) , эффективность антиагрегантной терапии в группе аспирина составила – 26 человек (90,9%). В первой группе, получавших аспирин, визуальный тест – агрегации, индуцированной УИА, составил -24 ± 2 сек., во второй (получавшей комбинацию аденозина и дипиридамола) эти показатели составили 20 ± 2 сек. Среднее измерение времени агрегации по двум группам до и после начала лечения достоверно различалось по критерию Стьюдента при $p < 0,05$.

Также в обеих группах отмечалась положительная динамика течения заболевания, подтвержденная данными ЭКГ, в том числе и самочувствия пациентов, оцениваемая с помощью опросников .

Обсуждение результатов.

Влияние аденозина на агрегацию тромбоцитов, путем воздействия на активность аденилатциклазы через A_2 – рецепторы , а также способность аденозина ингибировать тромбининдуцированный рост концентрации внутри-клеточного Ca^{2+} , с усилением антиагрегационных свойств, – изучены достаточно хорошо в последнее время [2,3,4,6].

Данные свойства дали возможность применить этот препарат с антиагрегантной целью. Назначение ацетилсалициловой кислоты, зачастую в течение короткого времени вызывает развитие феномена – аспиринрезистентности – ввиду чего аденозин может стать адекватной заменой .

Наше исследование показало сопоставимость антиагрегантных эффектов традиционной терапии и предложенной нами схемы. Достоверная корреляция значений оценочных тестов агрегации тромбоцитов свидетельствует о достаточной способности аденозина – в сочетании с дипиридамолом – ингибировать агрегацию тромбоцитов. В группе аденозина выраженность антиагрегантного эффекта была одинаковой у лиц разных возрастов, но различалась в зависимости от пола (больше у женщин).

Больше отличий было выявлено при оценке клинической эффективности и переносимости обеих схем. В первой группе обратное развитие симптоматики болезни происходило в более ранние сроки (на 3- 4-й день), что подтверждалось положительной ЭКГ – динамикой, данными объективного наблюдения за пациентом, но при этом у ряда больных были отмечены некоторые осложнения терапии, в том числе – серьезные (желудочное кровотечение у 3 пациентов). Также у 23% больных терапия вызвала «неприятные ощущения» и была оценена как «плохо переносимая». В группе аденозина клиническая эффективность была отмечена на 5- 6 –е сутки, но в отношении переносимости описывалась как «удовлетворительная», также в этой группе серьезных осложнений терапии зафиксировано не было. По окончании исследования (на контрольные 10 –е сутки) клиническая эффективность лечения стала равнозначной в обеих группах, что послужило дополнительным подтверждением достаточной способности аденозина тормозить агрегацию тромбоцитов.

В группе аденозина антиагрегантный эффект был достигнут в 96,5% от числа всех пациентов и характеризовался устойчивостью и хорошей переносимостью. Ни у одного из больных не было спровоцировано ухудшения течения сопутствующей патологии.

Выводы:

1. Предложенная схема « аденозин – дипиридамолом » не уступает по силе антиагрегантного эффекта аспирину;
2. Установленная клиническая эффективность аденозина позволяет использовать его как альтернативный препарат с целью ингибирования агрегации тромбоцитов.

Список используемых источников:

1. Bohm M., Brucner R., Newmann J., et al. Naunyn – Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 1986. Vol.332. P.403-405.
2. Gabbasov Z.A., Popov E.G., Gavri -lov I. Yu., Pozin E.Ya. Thromb. Res. 1989. Vol. 54. P. 215-223.
3. Nielson C., Vestal R. E. Brit. J. Pharmacol.1989. Vol.97. P. 882-888.
4. Siess W., Lapetita E.G. Biochem. J. 1988. Vol. 225. P. 309-318.
5. Феоктистов И.А., Пол С., Холлистер А.С. и др. Кардиология.М. 1991. Т.31. №11. С. 76-79.
6. Елисеев В.В., Сапронов Н.С. Аденозин и функции миокарда. СПб., 2000. 160 с.

© 2016, Дмитриенко С.В., Коневских Ю.А.,
Испирьян А.А., Подрезова М.А.
Опыт применения аденозина с
антиагрегантной целью у пациентов с ИБС
(на базе кардиологи-ческого отделения)

© 2016, Dmitrienko S.V., Konevsky Yu.A.,
Ispiryayn A.A., Podresova M.A.
Experience of application of adenosine in
patients with ischemic heart disease