

УДК 616-005.1-08:615.212:616.27

ИЗМЕНЕНИЕ ПАРАМЕТРОВ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА ПРИ ПРИМЕНЕНИИ ОМЕЗА И МЕКСИКОРА НА ФОНЕ НПВП-ТЕРАПИИ

¹Семелева Е.В., ²Котляров А.А., ¹Мосина Л.М., ¹Зорькина А.В., ¹Атмайкина О.В.

¹ФГБОУ ВПО «Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарёва»,

Саранск, e-mail: dep-general@adm.mrsu.ru;

²Обнинский институт атомной энергетики – филиал ФГАОУ ВПО «Национальный исследовательский ядерный университет «МИФИ», Обнинск, e-mail: kaa97@rambler.ru

Обследовано 60 пациентов с остеохондрозом различной локализации и выраженным болевым синдромом, принимавших НПВП на протяжении 1 года и более, не менее 4 месяцев в течение каждого года. Больные 1 группы ($n = 20$) принимали НПВП в сочетании с ноотропными и сосудистыми средствами, 2 группе пациентов ($n = 20$) дополнительно назначали омепразол в дозе 20 мг/сут, 3 группе пациентов ($n = 20$) дополнительно назначали омепразол в дозе 20 мг/сут внутрь и мексикор в дозе 300 мг/сут внутривенно струйно. Продолжительность курсового лечения 14 дней. Исследованы параметры системы гемостаза, характеризующие: тромбоцитарный компонент, плазменный компонент, а также определяли гемоглобин и гематокрит крови. Установлено, применение мексикора не устраняет признаки гипокоагуляции, проявляющейся на фоне НПВП-терапии, но выявлено нивелирующее влияние антиоксиданта на вероятность развития клинически значимого кровотечения, оцениваемые по динамике гематокрита и гемоглобина.

Ключевые слова: нестероидные противовоспалительные препараты, мексикор, гемостаз, тромбоциты, гематокрит

THE CHANGES IN THE HEMOSTASIS SYSTEM PARAMETERS AT THE APPLICATION OF OMEPRAZOLE AND MEXICOR AGAINST THE BACKGROUND OF NESTEROID ANTI-INFLAMMATION THERAPY

¹Semeleva E.A., ²Kotlyarov A.A., ¹Mosina L.M., ¹Zorkina A.V., ¹Atmaykina O.V.

¹The Mordovian N.P. Ogarev State University, Saransk, e-mail: dep-general@adm.mrsu.ru;

²Institute Nuclear Power Energy National Research Nuclear University «Moscow Engineering Physics Institute», Obninsk, e-mail: kaa97@rambler.ru

The 14-day long course of treatment was intended for 60 patients with osteochondrosis of various locations and pain syndrome. The patients had been taking in nesteroid anti-inflammation preparations (NAIP) during one year and longer for 4 months each year. The patients of the first group ($n = 20$) were treated with NAIP in combination with nootropic and vascular preparations, while the patients of the second group ($n = 20$) were, additionally, given omeprazole in a doze of 20 mg per day. The third group of the patients ($n = 20$) were treated with omeprazole in the doze of 20 mg per day and, additionally, with mexicor introduced intravenously in a doze of 300 mg per day. The parameters of the hemostasis system studied characterize: thrombocyte component, plasma component, as well as hemoglobin and blood hematocrit. It is found that the use of mexicor does not eliminate the manifestation of hypocoagulation against the NAIP. The correcting effect of the antioxidant on the probability of the development of clinically relevant bluding is established, the manifestation being estimated by the dynamics of hematocrit and hemoglobin.

Keywords: nesteroid anti-inflammation preparations, mexicor, hemostasis, thrombocytes, hematocrit

Широкое применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) существенно сдерживается большой частотой побочных эффектов в отношении различных органов и систем [3, 4, 7]. По данным исследования CONDOR частота первичных неблагоприятных событий в группе больных, принимавших НПВП в сочетании с омепразолом, составила 3,8%; частота снижения гемоглобина ≥ 20 г/л – 3,6%; количество случаев анемии по причине желудочно-кишечного (ЖК) кровотечения из установленного источника – 1,1% и за счет, предположительно, скрытой кровопотери из ЖКТ – 2,4% [8]. Одним из наиболее опасных побочных эффектов НПВП является кровотечение, в том числе и за счет выраженного влияния на систему гемостаза [5]. Применение боль-

шинства НПВП традиционно ассоциируется с заметным антиагрегатным действием за счет блокады синтеза тромбосана [2, 6]. Поэтому необходима разработка новых и совершенствование имеющихся методов профилактики осложнений НПВП-терапии.

Цель исследования – изучить влияние омеза и мексикора на показатели тромбоцитарного, плазменного гемостаза и показатели крови у пациентов, длительно принимавших нестероидные противовоспалительные препараты.

Материалы и методы исследования

В исследование были включены пациенты с остеохондрозом различной локализации (шейного, грудного, поясничного отделов) и выраженным болевым синдромом, принимавших НПВП (диклофенак, индометацин, баралгин) на протяжении 1 года и более, не менее 4 месяцев в течение каждого года.

Обследовано 60 пациентов с ухудшением состояния, разделенных на 3 группы. Больные 1 группы ($n = 20$) принимали НПВП в сочетании с ноотропными и сосудистыми средствами, 2 группе пациентов ($n = 20$) дополнительно назначали омега-3 в дозе 20 мг/сут, 3 группе пациентов ($n = 20$) дополнительно назначали омега-3 в дозе 20 мг/сут внутрь и мексикор в дозе 300 мг/сут внутривенно струйно. Продолжительность курсового лечения 14 дней.

Исследованы параметры системы гемостаза, характеризующие тромбоцитарный компонент (гематокрит, количество тромбоцитов, агрегация тромбоцитов с АДФ, агрегация тромбоцитов с ристоцетином); плазменный компонент (1 фаза – активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), протромбиновый индекс (ПТИ), концентрация фибриногена, тромбиновое время (ТВ); ретракция кровяного сгустка, время рекальцификации; а также определяли гемоглобин и гематокрит периферической крови [1]. Перечисленные исследования проводились в день включения в исследование и через 14 суток лечения.

Полученные результаты обработаны с помощью пакета статистических программ Microsoft Office 2007. Математическая обработка включала расчет средних арифметических данных (M), ошибок сред-

них арифметических (m), достоверности различия средних арифметических (p) с помощью t -критерия Стьюдента.

Результаты исследования и их обсуждение

У пациентов 1 группы на фоне лечения не выявлено достоверных изменений анализируемых показателей (табл. 1). Количество тромбоцитов у пациентов колебалось от 180 до $320 \cdot 10^9/\text{л}$ (число больных с исходным значением тромбоцитов на нижней границе нормы составило 60%); время АДФ стимулированной агрегации колебалось от 13 до 107 с, а количество больных со значениями выше нормальных составило 25%; время ристоцетин-агрегации не выходило за пределы нормальных показателей в анализируемой группе пациентов, ретракция кровяного сгустка также за время лечения не изменилась, но у всех пациентов она была ниже нормальных значений ($< 40\%$), что свидетельствует о снижении способности тромбоцитов к агрегации (табл. 1).

Таблица 1

Изменение показателей тромбоцитарного гемостаза ($M \pm m$)

	Ретракция сгустка, с		Тромбоциты, /л		АДФ-агрегация, с		Ристоцетин-агрегация, с	
	1	2	1	2	1	2	1	2
1 группа	$35 \pm 0,4$	$36 \pm 0,5$	202 ± 13	201 ± 11	44 ± 9	45 ± 11	14 ± 1	13 ± 1
2 группа	41 ± 1	$46 \pm 1^*$	177 ± 10	186 ± 8	39 ± 4	$25 \pm 1^{*\#}$	14 ± 1	15 ± 1
3 группа	39 ± 1	38 ± 2	192 ± 4	194 ± 4	37 ± 3	38 ± 4	$19 \pm 0,4$	$14 \pm 0,4^*$

Примечание: 1 – исходные значения анализируемых параметров; 2 – значения параметров через 14 дней лечения; * – отличие от исходных значений достоверно при $p < 0,05$; # – отличие от значений в 1 группе достоверно при $p < 0,05$; — – отличие от значений во 2 группе достоверно при $p < 0,05$.

Во 2 группе пациентов ретракция кровяного сгустка увеличилась с $41 \pm 1\%$ до $46 \pm 1\%$, при этом число больных со значениями показателя ниже нормы уменьшилось с 30% до 0 ($p < 0,05$); количество тромбоцитов у пациентов в группе изменилось недостоверно, также не изменилось число пациентов с патологическим значением количества тромбоцитов менее $180 \cdot 10^9/\text{л}$, их доля в группе составила 65%; время АДФ-агрегации достоверно уменьшилось, патологических значений этого показателя до и после лечения выявлено не было; продолжительность ристоцетин-агрегации увеличилась с 14 ± 1 до 15 ± 1 с ($p < 0,05$) (табл. 1), доля больных со значениями показателя меньше нормальных значений снизилась с 65 до 5% ($p < 0,05$).

У пациентов 3 группы время ретракции кровяного сгустка не изменилось по сравнению с исходным показателем, но было

достоверно меньше аналогичного показателя во 2 группе, тогда как исходные значения в обеих группах не различались (см. табл. 1). Количество тромбоцитов изменилось недостоверно, но число пациентов с патологическим значением количества тромбоцитов менее $180 \cdot 10^9/\text{л}$ уменьшилось в 3 раза – с 60 до 20% ($p < 0,05$). Время АДФ-агрегации через 14 дней лечения достоверно не отличалось от исходных значений и показателей в 1 группе, но было достоверно меньше аналогичного показателя во 2 группе. Продолжительность ристоцетин-агрегации уменьшилась с $19 \pm 0,4$ до $14 \pm 0,4$ с ($p < 0,05$), снижение достигло почти 20% (рис. 1). Исходно у 20% больных анализируемый показатель превышал нормальные значения, через 14 дней лечения, наоборот, у 40% больных продолжительность ристоцетин-агрегации была меньше нормы ($p < 0,05$).

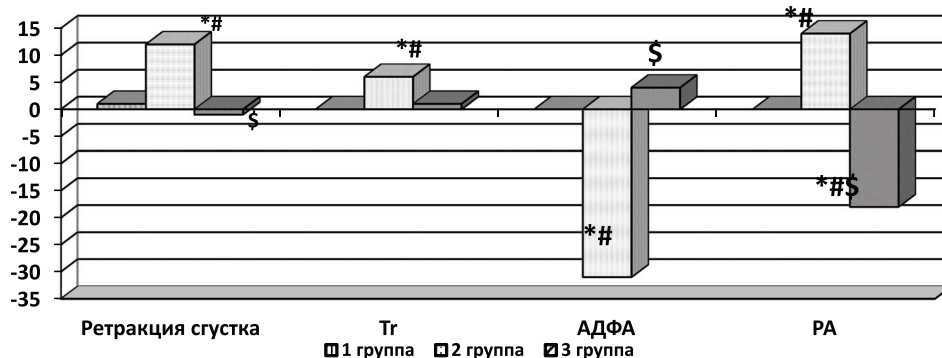


Рис. 1. Динамика параметров тромбоцитарного гемостаза на фоне лечения.

Обозначения: Tr – количество тромбоцитов; АДФА – АДФ-агрегация; РА – ристоцетин-агрегация; * – отличие от исходных значений достоверно при $p < 0,05$; # – отличие от значений в 1 группе достоверно при $p < 0,05$; \$ – отличие от значений во 2 группе достоверно при $p < 0,05$

Изменения показателей плазменного гемостаза представлены в табл. 2. У пациентов 1 группы не выявлено достоверных изменений анализируемых показателей системы гемостаза. Как исходные значения АЧТВ, ПТИ, так и показатели на фоне лечения не выходили за пределы

референтных значений. Уровень фибриногена также не изменился, но в группе было 15% пациентов с показателями, превышающими нормальные значения. Тромбиновое время превысило нормальные показатели у 15% больных до и после лечения.

Таблица 2

Изменение показателей плазменного гемостаза ($M \pm m$)

	АЧТВ		ФГ		ПТИ		ТВ	
	1	2	1	2	1	2	1	2
1 группа	27 ± 1	28 ± 01	3870 ± 127	3885 ± 123	97 ± 1	96 ± 1	14 ± 0,4	15 ± 0,4
2 группа	40 ± 1#	37 ± 1#	2950 ± 156#	3212 ± 84#	85 ± 4#	84 ± 2#	20 ± 0,3#	21 ± 0,4*#
3 группа	41 ± 1#	37 ± 1*#	2850 ± 127#	2500 ± 139#	88 ± 4	77 ± 5*#	20 ± 0,3	22 ± 0,6*#

Примечание: АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время; ПТИ – протромбиновый индекс, ФГ – фибриноген; ТВ – тромбиновое время; 1 – исходные значения анализируемых параметров; 2 – значения параметров через 14 дней лечения; * – отличие от исходных значений достоверно при $p < 0,05$; # – отличие от значений в 1 группе достоверно при $p < 0,05$; — – отличие от значений во 2 группе достоверно при $p < 0,05$.

Во 2 группе на фоне лечения среднее значение АЧТВ снизилось недостоверно, но у 65% больных показатель исходно превышал границу нормы, к 14 дню лечения количество таких больных снизилось до 50% ($p > 0,05$). Уровень фибриногена увеличился с 2950 ± 156 до 3212 ± 84 г/л, что составило 14% ($p < 0,05$), кроме того, доля больных с уровнем фибриногена на нижней границе нормы исходно составила 20%, через 14 дней лечения у всех пациентов значения параметра были в пределах нормы. ПТИ на фоне лечения снизился недостоверно, доля пациентов со значениями параметра ниже нормы увеличилась с 30 до 45% ($p > 0,05$). Тромбиновое время изменилось недостоверно, но как исходно, так и после лечения у всех больных этот показатель превышал нормальные значения (см. табл. 2).

У пациентов 3 группы динамика анализируемых параметров несколько отличалась от 1 и 2 групп. АЧТВ снизилось также недостоверно, но если исходно показатель у всех больных превышал границу нормы, то к 14 дню лечения количество таких больных снизилось до 40% ($p < 0,05$). Уровень фибриногена снизился с 2850 ± 128 до 2500 ± 139 г/л, что составило 13% ($p < 0,05$) (рис. 2), кроме того, через 14 дней лечения у 20% пациентов значения параметра были ниже нормы. ПТИ на фоне лечения снизился с 88 ± 4 до 77 ± 5 ($p < 0,05$), что составило 13%, доля пациентов со значениями параметра ниже нормы увеличилась с 20 до 40% ($p > 0,05$). Тромбиновое время изменилось недостоверно, но как исходно, так и после лечения у всех больных этот показатель превышал нормальные значения (см. табл. 2).

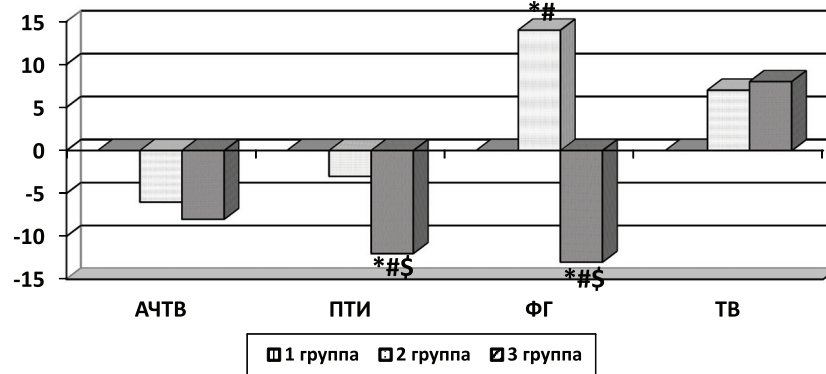


Рис. 2. Динамика параметров плазменного гемостаза на фоне лечения. Обозначения: АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время; ПТИ – протромбиновый индекс, ФГ – фибриноген; ТВ – тромбиновое время; * – отличие от исходных значений достоверно при $p < 0,05$; # – отличие от значений в 1 группе достоверно при $p < 0,05$; \$ – отличие от значений во 2 группе достоверно при $p < 0,05$

Для выявления геморрагических осложнений используются такие показатели крови, как гематокрит и гемоглобин. В исследовании не выявлено достоверного изменения параметров на фоне лечения (табл. 3). В 1 группе уровень гематокри-

та до и после лечения у всех пациентов оставался в пределах нормальных значений. Но уровень гемоглобина у 55% исходно и у 50% больных через 14 дней лечения был на нижней границе нормы или меньше.

Таблица 3

Изменение показателей периферической крови ($M \pm m$)

	Ht, %		Hb, г/л	
	Исходно	Через 14 дней	Исходно	Через 14 дней
1 группа	42 ± 1	39 ± 2	127 ± 2	128 ± 2
2 группа	40 ± 1	40 ± 1	127 ± 2	132 ± 2
3 группа	37 ± 1#	40 ± 1*	128 ± 2	133 ± 2

Примечание: Ht – гематокрит; Hb – гемоглобин; # – отличие от значений в 1 группе достоверно при $p < 0,05$; * – отличие от значений во 2 группе достоверно при $p < 0,05$.

Во 2 группе также не произошло достоверного изменения показателей, но у 30% гематокрит был на границе или ниже нормы как до, так и после лечения, следует отметить, что низкие значения выявлены только у мужчин. Исходно, низкий уровень гемоглобина был у 55% пациентов, после лечения НПВП в комбинации с омезом таких больных осталось 20% ($p > 0,05$).

У больных 3 группы гематокрит на фоне лечения увеличился с 37 ± 1 до 40 ± 1 (табл. 3) ($p < 0,05$), а количество пациентов с низким значением показателя уменьшилось с 65 до 10% ($p < 0,05$). Уровень гемоглобина на фоне лечения достоверно не изменился. Доля больных со значением гемоглобина на нижней границе нормы и ниже до лечения составила 40%, после лечения – 30% ($p > 0,05$).

Таким образом, у пациентов на фоне лечения НПВП не обнаружено динамики анализируемых показателей за 14 дней наблюдения, но выявлены признаки разба-

лансированности тромбоцитарного звена гемостаза, проявляющиеся уменьшением ретракции сгустка, склонностью к тромбоцитопении, увеличением у 25% больных АДФ-агрегации и, вместе с тем, ускорением ристоцетин-стимулированной агрегации тромбоцитов. Добавление в схему терапии омепразола ослабило антиагрегантное действие НПВП. Увеличилась ретракция кровяного сгустка, уменьшилось время АДФ-агрегации. В 3 группе ретракция кровяного сгустка была меньше, чем во 2 группе, время АДФ-агрегации увеличилось по сравнению со 2 группой. То есть мексикор не ослабляет способность НПВП угнетать агрегацию тромбоцитов, что может быть полезным при лечении антиоксидантом пациентов с ИБС, получающих с антиагрегантной целью ацетилсалициловую кислоту. Вместе с тем, при лечении антиоксидантом увеличилось количество тромбоцитов. Мексикор уменьшил время ристоцетин-агрегации, что может быть связано как со стимуляцией об-

разования фактора Виллебранда, так и с повышением его активности.

У пациентов I группы как исходно, так и на фоне терапии у 15% процентов больных уровень фибриногена превышал нормальные значения, что может быть проявлением воспалительной реакции, а также следствием активации второго звена плазменного гемостаза. ТВ у 15% пациентов было выше нормы, напротив, свидетельствуя о компенсаторном подавлении третьего звена коагуляционного гемостаза. При комбинированном использовании НПВП с омезом происходило повышение активности первого и второго звеньев плазменного гемостаза, но тромбиновое время у пациентов за время наблюдения превышало нормальные значения. Применение мексикора в схеме терапии привело к уменьшению количества больных с признаками угнетения первой фазы плазменного гемостаза, но усилились проявления подавления второй и третьей фаз гомокоагуляции, что, наряду с признаками угнетения агрегации тромбоцитов, требует более тщательного контроля за признаками кровотечения у данной категории больных. У большого процента пациентов во всех группах выявлены низкие значения гемоглобина и гематокрита до лечения. Использование омеза сопровождается только недостоверным уменьшением количества больных с низкими значениями гемоглобина. А при назначении в схеме лечения мексикора выявлено достоверное увеличение гематокрита и уменьшение количества больных с пограничными значениями показателя.

Вывод

Применение мексикора в схеме терапии больных остеохондрозом не ослабляет антиагрегантное и умеренное гипокоагуляционное действие НПВП, но препятствует снижению уровня гематокрита и уменьшению гемоглобина, что свидетельствует о снижении риска развития кровотечений у данной категории больных.

Список литературы

1. Долгов В.В., Свиринов П.В. Лабораторная диагностика нарушений гемостаза. – МЗ РФ, РМАПО, каф КЛД. – Тверь: Триада, 2005. – 227 с.

2. Каратеев А.Е., Насонов А.Е. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации // Русский медицинский журнал. – 2006. – Т. 14. – №25. – С. 1769–1777.

3. Лапина Т.Л. Гастропатия, индуцированная нестероидными противовоспалительными препаратами: пути решения проблемы // Русский медицинский журнал. – 2009. – Т. 11. – №2. – С. 54–58.

4. Низовцева О.А. Поражение печени, ассоциированное с НПВП // Трудный пациент. – 2008. – №12. – С. 16–22.

5. Пахомова И.Г. НПВП – индуцированные поражения желудочно-кишечного тракта: проблемы, особенности и пути решения // Consilium Medicum, Гастроэнтерология. – 2009. – №2. – С. 71–76.

6. Стуров Н.В. Безопасность НПВС при длительном приеме // Трудный пациент. – 2009. – №10. – С. 47–50.

7. Якимова С.С. Поражение пищеварительной системы нестероидными противовоспалительными препаратами // Consilium Medicum, Гастроэнтерология. – 2010. – №1. – С. 23–25.

8. Chan F.K., Lanas A., Scheiman J. et al. Celecoxib versus omeprazole and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis (CONDOR): a randomised trial. *Lancet*. – 2010. – №376 (9736). – P. 173–9.

References

1. Dolgov V.V., Svirin P.V. Laboratornaya diagnostika narusheniy gemostaza. – MZ RF, RMAPO, Kaf KLD. Tver: Triada, 2005. 227 p.

2. Karateev A.E., Nasonov A.E. *Russkiy Meditsinskiy Zhurnal*. 2006. Tom 14. no. 25. pp. 1769–1777.

3. Lapina T.L. *Russkiy Meditsinskiy Zhurnal*. 2009. Tom 11. no. 2. pp. 54–58.

4. Nizovtseva O.A. *Trudnyy patsyent*. 2008. no. 12. pp. 16–22.

5. Pakhomov I.G. *Consilium Medicum, Gastroenterologiya*. 2009. no. 2. pp. 71–76.

6. Sturov N.V. *Trudnyy patsyent*. 2009. no. 10. pp. 47–50.

7. Yakimova S.S. *Consilium Medicum, Gastroenterologiya*. 2010. no. 1. pp. 23–25.

8. Chan F.K., Lanas A., Scheiman J. et al. Celecoxib versus omeprazole and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis (CONDOR): a randomised trial. *Lancet*. 2010; 376 (9736):173–9.

Рецензенты:

Рахматуллин Ф.К., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой внутренних болезней медицинского института Пензенского государственного университета, г. Пенза;

Праскурничий Е.А., д.м.н., профессор кафедры терапии Института последипломного профессионального образования ФМБЦ им. А.И. Бурназяна.

Работа поступила в редакцию 07.11.2012.