

ПРИСКОРЕНЕ СТАРІННЯ ТА ШЛЯХИ ЙОГО ЗАПОБІГАННЯ

О.В.Коркушко, В.Б.Шатило

Резюме. У роботі представлено результати досліджень проблеми прискороного старіння людини. Охарактеризовано основні чинники ризику, які необхідно враховувати при профілактичних заходах, серед яких важливе місце посідають геропротектори. Обґрунтовано застосування пептидних препаратів шишкоподібної залози як перспективний напрямок запобігання прискороному старінню. Показано, що тривале використання пептидного препарату епіталаміну покращує мелатонінутворювальну функцію епіфіза, протидіє зниженню адаптаційних можливостей у літньому віці, зменшує смертність літніх хворих на ІХС.

Ключові слова: прискорене старіння, профілактика, геропротектори.

ACCELERATED AGING AND WAYS FOR ITS PREVENTION

O.V.Korkushko, V.B.Shatilo

Abstract. The results of the studies of the problem of human accelerated aging are presented in the research. The authors note the principal risk factors of accelerated aging to be influenced upon while elaborating preventive measures, an important role among them belonging to geroprotective agents. It has been shown, a prolonged use of the peptide preparation Epithalamin considerably improved the pineal melatonin-producing function, counteracted the decrease of organism's adaptive possibilities in aging and reduced mortality rates among IHD patients.

Key words: accelerated aging, prevention, geroprotective agents.

State institution "Institute of Gerontology of Ukraine's AMS (Kiev)

Рецензент – доц. Р.Є.Булик

Buk. Med. Herald. – 2009. – Vol.13, №4.–P.153-158

Надійшла до редакції 25.08.2009 року

© О.В.Коркушко, В.Б.Шатило, 2009

УДК 616.12-009.72-053.9-08:615.273.52

¹О.В.Коркушко, ¹В.Ю.Лішневська, ¹М.П.Калмиков,
²Т.С.Брюзгіна, ¹І.А.Самоць

МОЖЛИВІСТЬ СТАБІЛІЗАЦІЇ КЛОПІДОГРЕЛЕМ
ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ ТРОМБОЦИТІВ ПРИ ВТОРИННІЙ
АСПІРИНОРЕЗИСТЕНТНОСТІ У ХВОРИХ НА ІХС ЛІТНЬОГО ВІКУ

¹ДУ «Інститут геронтології АМН України», м. Київ

²Національний медичний університет ім. О.О.Богомольця, м. Київ

Резюме. У роботі проаналізовано можливості корекції функціонального стану тромбоцитів у хворих на ішемічну хворобу серця літнього віку із вторинною аспіринорезистентністю альтернативним антитромбоцитарним препаратом клопідогрелем. Вивчено можли-

вості відновлення чутливості до аскорбінової кислоти у хворих із вторинною аспіринорезистентністю після перерви в прийомі препарату.

Ключові слова: клопідогрель, тромбоцити, вторинна аспіринорезистентність, ішемічна хвороба серця.

Вступ. У рекомендаціях XX Конгресу Інтернаціонального товариства по тромбозу та гомеостазу, який відбувся в Сідней в липні 2005 року вказано, що основним напрямом підвищення ефективності антитромбоцитарної терапії слід вважати індивідуалізацію підходу до призначення антиагрегантних препаратів [3, 4]. Чому ж саме цей пункт поставлений провідними спеціалістами з проблем патологічного тромбоутворення на чільне місце в обхід таких значущих питань, як частота призначень та тривалість терапії? Чому все частіше європейські трайли, присвячені питанням профілактики гострих судинних подій різноманітної локалізації, спрямованих на вивчення успішності комбінованого використання антитромбоцитарних препаратів [2, 7]?

Річ у тім, що активна праця світових та європейських медичних спільнот різних спеціальностей (кардіологів, судинних хірургів, неврологів тощо) сприяла тому, що антитромбоцитарні препарати увійшли до стандартних схем терапії захворювань судинної системи як основний засіб профілактики прогресування та дестабілізації патологічних процесів, що, у свою чергу, зробило їх одними з тих препаратів, котрі призначаються найчастіше.

Проте одночасно зі збільшенням кількості досліджень, що підтверджують ефективність антитромбоцитарної терапії, з'явилася також значна кількість праць, котрі спростовують цю ефективність. Враховуючи те, що стандартом антиагрегантної терапії (а тому і препаратом, що призна-

© О.В.Коркушко, В.Ю.Лішневська, М.П.Калмиков, Т.С.Брюзгіна, І.А.Самоць, 2009

чається найчастіше) був і залишається аспірин, більшість цих праць присвячені саме йому. За даними різноманітних авторів, частота неефективного призначення аспірину коливається в межах від 20 до 50 % [5, 6, 9, 10]. Таким чином, виникло поняття «резистентності до аспірину», яке зараз трактується як відсутність впливу аспірину на синтез тромбоксану, маркером якого є тромбоксан V_2 та високий рівень активності тромбоцитів за даними лабораторних тестів (агрегатометрії, протокової цитометрії тощо) чи клінічно значуща судинна подія на тлі терапії аспірином.

Наразі описано достатньо велику кількість механізмів первинної аспіринорезистентності як істинної (пов'язаної з поліморфізмом рецепторів взаємодії, надлишковою діяльністю альтернативних шляхів активації тромбоцитів, підвищеною «оновлюваністю» тромбоцитів тощо), так і хибної (спричиненою неправильним нерегулярним прийомом препарату, неадекватною дозою, несприятливою взаємодією ліків) [5, 6, 9, 10].

Значу тривогу серед медиків викликали дані про наявність відстроченої резистентності до аспірину. Доктор Fabio Pulchinelli [8] та його колеги (університет La Sapienza, Рим) спостерігали за 150 пацієнтами з двома та більше чинниками ризику серцево-судинних ускладнень, що отримували АСК. Одночасно на тлі лікування визначалася АДФ- та колаген-індукувальна агрегація тромбоцитів.

Результати спостережень показали, що протягом перших двох місяців аспірин вірогідно пригнічував агрегацію тромбоцитів порівняно з вихідними значеннями, однак потім цей ефект слабшав. Через два роки колаген-індукувальна агрегація значно вища, ніж після двох місяців від початку терапії ($p < 0,05$). Та ж сама тенденція відмічалася і для АДФ-залежної агрегації. Чутливість до аспірину не залежала від дозування препарату, а також наявності гіпертонії чи гіперхолестеринемії. В іншому дослідженні Patrono С. і співавт. [7], спостерігаючи за рівнем агрегації тромбоцитів хворих, котрі отримували АСК протягом двох років, виявили, що вже через два місяці у 27 % осіб вона не тільки знизилася, але в низці випадків навіть підвищилася. Через два роки кількість таких хворих зросла до 53 %.

Таким чином, проблема неадекватної антитромбоцитарної терапії на сьогодні постає достатньо гостро і є однією з ключових проблем на шляху підвищення тривалості та якості життя осіб із патологією серцево-судинної системи.

Враховуючи те, що розповсюдженість судинної патології найвища серед осіб старшого віку, ця проблема особливо актуальна для пацієнтів літнього віку.

Мета дослідження. Виявити можливості корекції функціонального стану тромбоцитів у хворих на ІХС літнього віку із вторинною аспіринорезистентністю альтернативним антитромбоцитарним препаратом клопідогрелем, а також вивчити можливості відновлення чутливості до

АСК у хворих із вторинною аспіринорезистентністю після перерви в прийомі препарату.

Матеріал і методи. Нами проведено спостереження за двома групами хворих на ІХС літнього віку із розвинутою вторинною аспіринорезистентністю, одна із яких після відміни АСК отримувала протягом 30 днів клопідогрель, а друга мала 30-денну перерву в прийомі антитромбоцитарних засобів. Пацієнтам другої групи проведено гострі фармакологічні проби з метою етапного (7, 14, 24 дні) визначення чутливості до АСК.

Зважаючи на те, що в проведених нами в ДУ «Інститут геронтології АМНУ» тривалих дослідженнях показано, що одним із механізмів розвитку вторинної аспіринорезистентності до АСК у пацієнтів літнього віку є низький рівень арахідонової кислоти (субстрату синтезу тромбоксану A_2) у мембранах кров'яних пластинок, обстеженим хворим також проведено дослідження жирнокислотного стану мембран тромбоцитів.

Проведено аналіз даних агрегатометрії 1625 хворих на ІХС з діагнозом: стабільна стенокардія II-III ф.к., СН I-II-A, що знаходилися під тривалим спостереженням у кардіологічному відділенні Інституту геронтології АМНУ і отримували аспірин як стандартну антиагрегатну терапію протягом більш ніж два роки і початково були чутливими до препарату. Середній вік обстежених становить $67,3 \pm 4,2$ року.

На подальшому етапі дослідження методом випадкової вибірки відібрано 80 осіб із вторинною аспіринорезистентністю (рівень агрегаційної активності тромбоцитів становив: спонтанної агрегації більше 4,8 %; індукованої більше 20 %). Згідно з отриманими даними цей рівень агрегаційної активності є несприятливим для подальшого прогнозу розвитку серцево-судинних ускладнень. Зазначеним хворим проведено наступні дослідження:

– агрегаційну активність тромбоцитів вивчали на двоканальному лазерному аналізаторі агрегації тромбоцитів 230LA (Біола, Росія) турбидиметричним методом. Оцінювали рівень спонтанної та індукованої агрегації тромбоцитів. Використовувалися АДФ як індуктори в кінцевій концентрації 5 мкмоль/л, адреналін у кінцевій концентрації 1 мкмоль/л. На кривих світлопропускання оцінювали рівень агрегації тромбоцитів;

– жирнокислотний склад мембран тромбоцитів визначали газохроматографічним методом на газовому хроматографі Цвет-500. Визначали співвідношення фракції ЖК. Обстеження проводилось у вихідному стані та через 30 днів спостереження.

Після первинного обстеження 30 пацієнтам з вторинною аспіринорезистентністю після припинення прийому АСК призначено клопідогрель „Атерокард” фірми «Київський вітамінний завод» у дозі 75 мг/добу. Повторне вивчення агрегаційної активності тромбоцитів проводилося через 7 та 30 днів терапії.

З метою вивчення можливості відновлення чутливості до АСК 50 пацієнтам відмінено АСК і проведено комплекс необхідного відновлювального лікування із врахуванням клінічного стану хворого, без призначення антитромбоцитарних препаратів. Через 7-14-24 доби в даній групі осіб проведено гостру пробу з повторним призначенням АСК у дозі 325 мг. Визначення агрегаційної активності тромбоцитів проводилося через 2 та 24 год після прийому препарату.

Хворим, що отримували клопідогрель, гостра проба з АСК проведена після закінчення курсу лікування, який тривав 30 діб.

Результати дослідження та їх обговорення. Згідно з результатами обстеження 1625 осіб, яким протягом п'яти років щорічно проводили агрегатометрію і які отримували АСК як стандартну антиагрегатну терапію терміном понад 2 роки, у 58 % обстежених препарат зберігав ефективність (прийом призводив до стабілізації функціонального стану тромбоцитів), однак у 42 % рівень спонтанної та індукованої агрегації тромбоцитів виявився підвищеним, що сприйнято як розвиток вторинної аспіринорезистентності.

Враховуючи отримані нами раніше дані про прогностичну значущість підвищеного рівня агрегаційної активності тромбоцитів для несприятливого прогнозу ІХС в осіб літнього віку, здійснено спробу коригування функціонального стану тромбоцитів клопідогрелем – препаратом, що має відмінний від аспірину механізм впливу на функцію кров'яних пластинок.

Відомо, що на протигагу аспірину, який пригнічує синтез тромбоксану A_2 і простагліну з арахідонової кислоти шляхом впливу на циклооксигеназу, клопідогрель незворотно зв'язується з АДФ-рецепторами кров'яних пластинок, що призводить до пригнічення АДФ-залежної секреції вмісту тромбоцитарних гранул, АДФ-залежний шлях зв'язування фібриногену з Пв/ІІа рецепторами на поверхні тромбоцитів.

Як показали результати повторного обстеження, 30 осіб із розвинутою аспіринорезистентністю, проведеного через 7 діб після призначення клопідогрелю (максимальний клінічний ефект тієнопіридинів досягається на 4-5-у добу прийому препарату), у 72 % пацієнтів вдалося досягти стабілізації рівня спонтанної та АДФ-індукованої

Таблиця 1

Рівень агрегації активності тромбоцитів у хворих на ІХС літнього віку з аспіринорезистентністю на фоні прийому клопідогрелю

Тип агрегації	До лікування клопідогрелем	Після лікування клопідогрелем
Спонтанна	6,9±0,5	2,4±0,3 *
Адреналін-індукована	42,9±2,6	15,7±2,6 *
АДФ-індукована	52,9±3,4	12,3±3,2 *

Примітка. * – $p < 0,05$ – при порівнянні груп хворих до і після лікування

Таблиця 2

Жиринокислотний склад мембран тромбоцитів ($M \pm m$) у хворих на ІХС літнього віку із вторинною аспіринорезистентністю, що протягом 30 днів не отримували АСК

Показник (%)	Групи хворих			
	з нормальним рівнем арахідонової кислоти (n=31)		Із зниженим рівнем арахідонової кислоти (n=49)	
	до відміни АСК	після відміни АСК	до відміни АСК	після відміни АСК
НЖК	47,1±1,2	48,1±1,5	38,2±1,7*	37,1±1,1
ННЖК	51,9±2,1	52,1±2,7	62,3±3,1 ¹ *	62,1±2,1
ПНЖК	34,9±2,1	33,9±1,1	41,3±2,4*	44,4±1,5
Арахідонова кислота	15,3±1,1	15,4±1,2	8,6±0,6*	8,9±0,4
Лінолева кислота	15,2±1,2	15,1±0,9	30,2±1,7*	30,2±1,2
Омега 3 –ПНЖК	2,7±0,2	2,6±0,2	3,2±0,8*	3,1±0,6
Омега 6 – ПНЖК	30,6±1,8	31,2±1,8	38,5±1,2 *	37,5±1,1

Примітка. * – $p < 0,05$ при зіставленні груп із різним рівнем арахідонової кислоти в мембранах тромбоцитів

агрегації тромбоцитів. Аналогічний ефект спостерігали через один місяць терапії.

Слід відзначити особливу значущість досягнутої під впливом клопідогрелю стабілізації рівня спонтанної агрегації тромбоцитів, яка відображає у хворих із вторинною аспіринорезистентністю функціональний стан тромбоцитів у судинному руслі. Цей ефект є незаперечним доказом зниження ризику внутрішньосудинної агрегації тромбоцитів у таких осіб.

Варто відмітити, що ефективність прийому клопідогрелю не пов'язана зі станом жирнокислотного складу мембран тромбоцитів: співвідношення пацієнтів, котрі мають низький та нормальний рівень арахідонової кислоти в мембранах тромбоцитів у групі, не чутливих і чутливих до клопідогрелю становить 45:55 %.

При цьому привертає увагу відсутність динаміки складу жирних кислот у мембранах тромбоцитів пацієнтів з розвинутою аспіринорезистентністю після відміни АСК на місяць. Співвідношення фракцій жирних кислот та рівня арахідонової кислоти в пацієнтів із вихідним низьким її вмістом через місяць після відміни АСК залишилося без змін (табл. 1).

Враховуючи, що протягом 30 діб відбувається практично повне відновлення пулу тромбоцитів, отримані дані дають підстави стверджувати, що рівень арахідонової кислоти в мембранах тромбоцитів не підлягає спонтанному відновленню і пов'язаний, ймовірно, з порушенням міжфракційної трансформації ЖК у даній категорії пацієнтів.

Безсумнівно цікавими є дані про те, що повторне призначення АСК у дозі 325 мг пацієнтам, які приймали клопідогрель, незалежно від його ефективності, призвело до відновлення чутливості до препарату в 35 % осіб. Однак це не стосувалося жодного з пацієнтів із низьким рівнем арахідонової кислоти в мембранах тромбоцитів – у всіх пацієнтів даної категорії рівень агрегаційної активності тромбоцитів після повторного призначення АСК залишився на високому рівні.

Проведення гострої проби з АСК у пацієнтів, що не отримували клопідогрелю, призвело до аналогічних даних: відновлення чутливості до препарату (зниження рівня спонтанної агрегації нижче 4 %, і індукованої нижче 20 %) спостерігалося у 30 % осіб. Відновлення відбувалося через сім діб після відміни препарату і не пов'язане зі збільшенням рівня арахідонової кислоти в мембранах кров'яних пластинок. На подальших етапах спостереження додаткового відновлення чутливості до препарату не спостерігалося. Враховуючи, що протягом семи діб відбувається 75 % відновлення пулу тромбоцитів (середня тривалість життя тромбоциту – 10 днів), відновлення чутливості до АСК найвірогідніше пов'язане саме із цим, але більш детальне визначення цього механізму потребує подальших досліджень.

Висновки

1. Клопідогрель у 72 % випадків ефективно пригнічує агрегаційну активність тромбоцитів у хворих на ішемічну хворобу серця старшого віку із вторинною аспіринорезистентністю.

2. Стан жирнокислотного складу мембран тромбоцитів не впливає на чутливість до клопідогрелю у хворих на ішемічну хворобу серця літнього віку.

3. Через сім діб після відміни АСК у хворих, що не отримували інших антитромбоцитарних засобів, відбувається відновлення чутливості до препарату у 30 % осіб, що мали резистентність, але механізм відновлення не пов'язаний із змінами жирнокислотного стану мембран тромбоцитів.

4. Відміна АСК не призводить до підвищення рівня арахідонової кислоти в мембранах тромбоцитів і в зазначеній категорії пацієнтів не відновлюється чутливості до препарату після перерви в прийомі АСК протягом одного місяця.

Література

1. Лишневская В.Ю. Прогностическая значимость агрегационной активности тромбоцитов для определения продолжительности предстоящей жизни больных ИБС пожилого и старческого возраста / В.Ю.Лишневская, М.П.Калмыков // Пробл. старения и долголетия. – 2006. – Вып. 15, № 4. – С. 351-357.
2. Blann A. Antiplatelet therapy and the vascular tree / A.Blann // Heart. – 2006. – Vol. 92. – P. 3-4.
3. Borja J. Oral Antiplatelet Therapy / J.Borja // JAMA. – 2005. – Vol. 293, № 7. – P. 793-793.
4. Biological Assessment of Aspirin Efficacy on Healthy Individuals: Heterogeneous Response or Aspirin Failure? / R.Gonzalez-Conejero, J.Rivera, J.Corrall [et al.] // Stroke. – 2005. – Vol. 36, № 2. – P. 276-280.
5. Maree A. Platelet Response to Low-Dose Enteric-Coated Aspirin in Patients With Stable Cardiovascular Disease / A.Maree, R.Curtin, M.Dooley [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2005. – Vol. 46, № 7. – P. 1258-1263.
6. Mason P. Aspirin Resistance and Atherothrombotic Disease / P.Mason, A.Jacobs, J. Freedman // J. Am. Coll. Cardiol. – 2005. – Vol. 46, № 6. – P. 986-993
7. Patrono C. Platelet-Active Drugs / C.Patrono, B.Coller, J.Dalen // Chest. – 2001. – Vol. 119. – P. 39S-63S.
8. Kinmonth Narrative Review: Aspirin Resistance and Its Clinical Implications / J.Sanderson, T.Emery, E.Baglin [et al.] // Ann. Intern. Med. – 2005. – Vol. 142, № 5. – P. 370-380.
9. Santilli L. Thromboxane-Dependent CD40 Ligand Release in Type 2 Diabetes Mellitus / L.Santilli, G.Davi, A.Consoli [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2006. – Vol. 47, № 2. – P. 391-397.

ВОЗМОЖНОСТЬ СТАБИЛИЗАЦИИ КЛОПИДОГРЕЛЕМ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ТРОМБОЦИТОВ ПРИ ВТОРИЧНОЙ АСПИРИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ У БОЛЬНЫХ ИХС ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА

О.В.Коркушко, В.Ю.Лишневская, М.П.Калмыков, Т.С.Брюзгина, И.А.Самоць

Резюме. В работе проанализирована возможность коррекции функционального состояния тромбоцитов у больных ишемической болезнью сердца пожилого возраста со вторичной аспиринорезистентностью альтернативным антиагрегационным препаратом клопидогрелем. Изучена возможность возобновления чувствительности к аскорбиновой кислоте у больных с вторичной аспиринорезистентностью после перерыва в приеме препарата.

Ключевые слова: клопидогрель, тромбоциты, вторичная аспиринорезистентность, ишемическая болезнь сердца.

A POSSIBILITY OF STABILIZING THE FUNCTIONAL STATE OF PLATELETS IN CASE OF SECONDARY ASPIRIN RESISTANCE IN PATIENTS OF ELDERLY AGE WITH CORONARY DISEASE

O.V.Korkushko, V.Yu.Lishnevs'ka, M.P.Kalmukov, T.S.Bryuzgina, I.A.Samots'

Abstract. The paper analyzes possibilities of correcting the functional state of blood platelets in patients of elderly age with coronary disease and aspirin resistance by means of an alternative antithrombotic preparation – clopidogrel. Possibilities of restoring susceptibility to ascorbic acid has been studied in patients with secondary aspirin resistance upon withholding the intake of the preparation.

Key words: clopidogrel, blood platelets, secondary aspirin resistance, coronary disease.

Institute of Gerontology of Ukraine's AMS (Kyiv)

Рецензент – доц. Н.В.Черновська

Buk. Med. Herald. – 2009. – Vol.13, №4.–P.158-162

Надійшла до редакції 25.08.2009 року

© О.В.Коркушко, В.Ю.Лишневська, М.П.Калмыков, Т.С.Брюзгина, И.А.Самоць, 2009

УДК 577.1+574.24:(581:591)+539.1+57.088.3

О.В.Коркушко, О.Б.Лисенко, М.О.Скульський, Л.В.Лисенко, В.Б.Шатило

ПРОБЛЕМИ ТА ПЕРСПЕКТИВИ ВИКОРИСТАННЯ ЕФЕКТУ ФРАКЦІОНУВАННЯ СТАБІЛЬНИХ ІЗОТОПІВ ДЕЯКИХ БІОГЕННИХ ЕЛЕМЕНТІВ ЯК НОВОГО РЕСУРСУ ПОТЕНЦІЙНОЇ ІНФОРМАЦІЇ ПРО ШЛЯХИ МЕТАБОЛІЗМУ В ОРГАНІЗМІ ЛЮДИНИ

Інститут геохімії навколишнього середовища НАН та МНС України, м. Київ
ДУ «Інститут геронтології АМН України», м. Київ

Резюме. Розглянуті теоретичні питання щодо ролі властивих (внутрішніх) співвідношень ізотопів у функціонуванні живих організмів, зокрема людини. Особлива увага приділена ізотопному фракціонуванню вуглецю в організмі людини, як найбільш вивченого. Надані власні експериментальні дослідження, проведені спільно з Інститутом геронтології АМНУ щодо цієї пробле-

ми. Простежується залежність між значеннями внутрішніх ізотопних співвідношень окремих тканин людини та функціональним станом організму людини.

Ключові слова: властиві (внутрішні) співвідношення ізотопів, фракціонування ізотопів, піруват, метаболізм.

Вступ. Відомо, що всі живі організми складаються з певного набору хімічних елементів, генетично чітко контрольованого і такого, що передається в тих же співвідношеннях з покоління в покоління, тобто можна сказати, що хімічний склад – це важлива систематична ознака [7]. При цьому виникають два питання: по-перше, чи є така передача абсолютно стабільною з покоління в покоління або ж вона змінюється в процесі геохімічної еволюції земної поверхні, але зі швидкістю мало доступною людському сприйняттю

[1]. І по-друге, чи відповідає місце хімічного елемента в таблиці Менделєєва його ролі в живій речовині.

Тому можна вважати, що деякі помітні зміни в їх ізотопному складі не можуть не віддзеркалитися на стані функціональної активності організму. Починаючи з 1938 р., вже вийшла достатня кількість публікацій, що підтверджують це припущення [4-6, 12-14].

Практично всі системи живого організму містять як стабільні, так і природні радіоактивні

© О.В.Коркушко, О.Б.Лисенко, М.О.Скульський, Л.В.Лисенко, В.Б.Шатило, 2009