

КЛИНИКА И ФАРМАКОТЕРАПИЯ

ВЛИЯНИЕ АНТАГОНИСТОВ КАЛЬЦИЯ И β -АДРЕНОБЛОКАТОРОВ НА ФУНКЦИЮ ТРОМБОЦИТОВ И РЕОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА КРОВИ БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

Червякова Г.А., Соболева В.Н.

Российский государственный медицинский университет, кафедра госпитальной терапии №1

Нарушение гемостаза и реологических свойств крови являются важнейшими факторами возникновения и прогрессирования ишемической болезни сердца (ИБС) [1, 2]. Поэтому лекарственные средства, влияющие на эти факторы, широко применяются в клинической практике. Однако имеется ряд аспектов отрицательного действия антиагрегантов, в частности, аллергические, токсические, геморрагические и желудочно-кишечные. В связи с этим, определенный интерес представляют данные о положительном влиянии антагонистов кальция и β -адреноблокаторов на систему гемостаза у некоторых групп больных ИБС.

В данном исследовании были поставлены две цели:

1. Выделить с помощью тест-системы «in vitro» группы больных ИБС, у которых происходило снижение агрегационной способности тромбоцитов на введение антагонистов кальция и β -адреноблокаторов [5];
2. Изучить влияние антагонистов кальция и β -адреноблокаторов на функцию тромбоцитов и реологические свойства крови в выделенных группах больных.

Материалы и методы

Обследовано 45 мужчин со стабильной стенокардией напряжения II-III функциональных классов, средний возраст которых составил $56,2 \pm 8,4$ лет, у которых после предварительного исследования плазмы крови было выявлено увеличение агрегации тромбоцитов.

Диагноз ставился на основании клинической картины, лабораторных данных, спирометрического и ультразвукового исследований сердца. Больные с заболеваниями печени, почек, легких, желудочно-кишечного тракта, эндокринной патологией, нарушениями ритма сердца и недостаточностью кровообращения из исследования были исключены.

Исследование функциональной активности тромбоцитов осуществлялось фотометрическим методом по Born [6] с графической записью процесса агрегации по O'Brien (1962) в модификации В.А. Люсова [3], которое легло в основу метода тест-система «in vitro» с предварительным внесением в каждую кювету (пробирку) отдельно исследуемого антиагрегантного препарата, чтобы вносимый объем не превышал 10 мкл. Конечная концентрация в богатой тромбоцитами плазме должна составлять для финаптоина — 20

мкг/мл, для обзидана — 1 мкг/мл. Агрегацию тромбоцитов регистрируют. Затем констатируют максимальный процент агрегации в каждом случае. Наиболее эффективным считается тот фармпрепарат, который в наибольшей степени уменьшает агрегацию тромбоцитов «in vitro» по сравнению с исходной (с добавлением только адреналина).

Гематокрит определялся при центрифугировании крови на спиральной центрифуге ЦУМ-8 в течение 5 минут со скоростью 5000 оборотов в минуту.

Вязкость крови определяли на ротационном вискозиметре АКП-2 при скоростях сдвига 200 с^{-1} и 20 с^{-1} по общепринятой методике, вязкость плазмы — при скорости 100 с^{-1} .

Определение концентрации фибриногена осуществлялось по методу Rampling [12].

Определение факторов протромбинового индекса в крови проводилось по методу Квика.

Определение содержания в плазме продуктов деградации фибриногена (Д-димера) (ПДФ) проводилось с помощью иммуноферментной тест-системы фирмы «FGEN» (Австралия).

Определение содержания антитромбина III (АТ III) в плазме крови проводилось с помощью набора фирмы «Boehringer» (Германия).

Содержание протеина С в плазме крови определяли с помощью набора реагентов «Elisa-protein C» («Boehringer», Германия).

Определение частичного тромбопластинового времени в плазме крови и тромбинового времени проводилось с помощью стандартных наборов реагентов фирмы «Boehringer» (Германия).

Содержание концентрации β -тромбоглобулина определялось с помощью реагента «Elisa» — β -TG «Boehringer» (Германия).

IV фактор тромбоцитов (4 ФТ) определялся с помощью реагента «Elisa» — 4-FT «Boehringer» (Германия).

Первая группа (n=18) включала в себя больных со стабильной стенокардией напряжения, получавших блокатор кальциевых каналов изоптин в дозе 240 мг в сутки.

Вторая группа состояла из пациентов, находящихся на монотерапии препаратом группы β -блокаторов — атенололом в дозе 100 мг в сутки (n=18).

У девяти из 45-ти больных была выявлена резис-

Таблица 1
Изменение реологических показателей крови и тромбоцитарного гемостаза у больных со стабильной стенокардией напряжения до лечения по сравнению с контрольной группой

Показатели	Контрольная группа (n=15)	Исходные показатели больных ИБС (n=45)
Вязкость цельной крови при скорости 200с ⁻¹ , сПз	4,96±0,05	5,18±0,16
Вязкость цельной крови при скорости 20с ⁻¹ , сПз	6,76±0,48	8,36±0,32**
Вязкость плазмы при скорости 100, сПз	1,65±0,16	1,87±0,12**
Гематокрит %	36,47±1,07	37,75±0,98
Фибриноген г/л	3,28±0,22	4,43±0,36*
Тромбиновое время, с	17,7±1,0	18,2 ± 1,2
АЧТВ, с	35,7 ± 1,8	36,8 ± 1,5
Протромбиновый индекс, %	86,4 ± 4,4	81,6 ± 3,9
Агрегация тромбоцитов, %	22,5 ± 4,8	43,1 ± 14,5*
ПДФ	< 200	< 200
Бета-тромбоглобулин, МЕ/мл	24,2 ± 3,2	56,0 ± 8,7*
IV PF, МЕ/мл	4,8 ± 2,1	15,9 ± 3,9*
AT III, %	90,4 ± 5,4	120,4 ± 10,9

Примечание: статистическая достоверность изменения показателей по сравнению с исходными: * - p < 0,05; ** - p < 0,01.

тентность тромбоцитов при введении in vitro препаратов.

Контрольную группу составили 15 человек, средний возраст которых — 29,2±4,6 лет (табл. 1).

Наблюдение проводилось на протяжении всего времени применения монотерапии в течение 30 дней.

Анализ показателей гемостаза и реологических свойств крови проводился при поступлении больного в стационар до лечения и далее — через сутки после начатого лечения, на 10-е, 20-е и 30-е сутки с оценкой клинической эффективности лечения.

Клиническая эффективность оценивалась по изменению количества приступов стенокардии, применяемого нитроглицерина, продолжительности пребывания больного в стационаре.

Таблица 2
Показатели агрегации тромбоцитов у больных со стабильной стенокардией напряжения при использовании тест — системы "in vitro"

Больные ИБС (n=45)	Адреналин-индуцированная агрегация(%)	Антагонист кальция +адреналин	Бета-блокатор +адреналин
1-я группа (n=18)	43,2±8,2	22,7±4,1*	26,9±6,0
2-я группа (n=18)	68,3±20,5	45,0±7,2	20,0±4,7*
3-я группа (n=9)	70,6±19,4	46,3±8,1	36,4±7,2

Примечание: статистическая достоверность изменения показателей агрегации тромбоцитов с добавлением лекарственных препаратов по сравнению с адреналин-индуцированной активностью тромбоцитов: * -p < 0,05.

Результаты и обсуждение

Показатели реологических свойств крови и тромбоцитарного гемостаза у больных со стабильной стенокардией напряжения и лиц контрольной группы представлены в табл. 1.

Как видно из таблицы, у больных ИБС вязкость крови, определяемой при низких скоростях сдвига, была достоверно выше, чем у лиц контрольной группы. Одним из факторов, определяющих эти показатели, является повышенное содержание фибриногена в крови у этих больных.

О повышении функциональной активности тромбоцитов у больных ИБС свидетельствуют достоверное повышение агрегации тромбоцитов, содержания β-тромбоглобулина (β-TГ) и IV фактора тромбоцитов.

Показатели агрегации тромбоцитов у больных ИБС при применении тест-системы "in vitro" с целью подбора оптимальной терапии показаны в табл. 2.

Как видно из таблицы, у больных со стабильной стенокардией напряжения I группы максимальное снижение агрегации тромбоцитов происходило на введение в плазму крови "in vitro" 20 мкг/мл изоптина, что явилось критерием выбора препарата. Для данной группы препаратом выбора по тест-системе явился изоптин, который был назначен в дозе 240 мг/сутки.

Анализ данных, полученных при исследовании адреналин-индуцированной агрегации тромбоцитов в клинике, показал, что у больных этой группы на фоне лечения происходило достоверное снижение функциональной активности тромбоцитов, которое подтверждалось уменьшением концентрации 4-ФТ и β-TГ в плазме крови. Также уменьшалась вязкость плазмы и цельной крови, снижалась концентрация фибриногена.

При наблюдении за показателями гемостаза максимальный положительный эффект влияния на агрегацию тромбоцитов достигался на 10-е сутки, что соответствовало данным тестирования данного препарата, и сохранялся в течение всего времени наблюдения. У больных положительный клинический эффект проявлялся в улучшении самочувствия, а в дальнейшем — и в увеличении резистентности к нагрузке.

Нами было зарегистрировано снижение вязкости цельной крови при лечении антагонистами кальция.

О снижении IV фактора тромбоцитов, β-тромбоглобулина и функциональной активности тромбоцитов под влиянием антагонистов кальция сообщают и другие авторы [2, 6, 7, 11, 14]. Также отмечено улучшение вязкотекучих свойств крови при лечении антагонистами

Таблица 3

Изменения реологических показателей крови и тромбоцитного гемостаза у больных стабильной стенокардией напряжения на фоне монотерапии препаратом из группы антагонистов кальция (изоптин)

Показатели:	Исходные показатели	24 час	10 дней	20 дней	30 дней
вязкость цельной крови при скорости 200с ⁻¹ , сПз	5,68±0,14	5,63±0,12	5,34±0,11	5,52±0,15	5,4±0,12
вязкость цельной крови при скорости 20с ⁻¹ , сПз	8,38±0,30	7,82±0,29	7,44±0,31	7,22±0,26	6,5±0,36
вязкость плазмы, сПз	2,01±0,12	1,96±0,11	1,67±0,09	1,58±0,11*	1,64±0,08*
гематокрит %	37,1±1,2	39,0±1,4	32,0±1,0	38,0±1,1	37,0±1,3
фибриноген г/л	4,43±0,26	4,19±0,23	3,79±0,15*	3,28±0,19*	3,52±0,17
тромбиновое время, с	18,2±2,7	14,1±3,2	18,4±2,6	20,6±2,0	15,4±2,3
АЧТВ, с	36,8±3,7	26,5±2,8*	41,1±4,0	41,4±3,6	35,4±3,2
протромбиновый индекс, %	81,56±9,9	71,86±8,6	68,62±7,2	65,5±7,7	64,4±8,0
агрегация тромбоцитов, %	43,1±10,4	37,1±8,2	26,3±6,5	17,4±3,6*	18,5±3,2*
ПДФ	<200	<200	<200	<200	<200
β -тромбинулин, МЕ/мл	49,2±8,4	37,5±6,8	25,2±5,9*	27,5±6,0*	21,8±5,2*
IV PF, МЕ/мл	15,6±3,8	11,8±2,3	6,9±1,2*	5,2±1,4*	5,3±1,2*
AT III, мг%	120,7±10,3	116,6±11,2	117,8±10,4	111,4±9,0	102,5±5,7

Примечание: статистическая достоверность по сравнению с исходными показателями: * - $p < 0,05$

кальция, что можно объяснить с позиции влияния этих препаратов на фибринолиз и, как следствие, происходит снижение концентрации фибриногена высокомолекулярных дериватов в плазме крови. Так, в процессе лечения исрадипином было выявлено повышение активности фибринолитической активности крови, что, по мнению авторов, связано с повышением уровня тканевого активатора плазминогена [13].

Вторую группу больных со стабильной стенокардией составили 18 человек, у которых зарегистрировано снижение агрегационной способности тромбо-

цитов при введении в плазму крови "in vitro" 1 мкг/мл обзидана. Этой группе больных проводилась терапия атенололом в суточной дозе 100 мг в течение 30 дней.

На фоне проводимого лечения при динамическом наблюдении за показателями гемостаза и реологии крови к 10-му дню происходило достоверное снижение концентрации фибриногена с 4,28 до 3,44 г/л и уменьшение вязкости плазмы от 1,94 до 1,79 сПз (табл. 4).

Достоверное снижение агрегации тромбоцитов от 68,3% до 15,3% отмечалось на 10-е сутки и соответ-

Таблица 4

Изменения реологических показателей крови и тромбоцитного гемостаза у больных стабильной стенокардией напряжения на фоне монотерапии кардиоселективным бета-блокатором (атенолол)

Показатели:	Исходные показатели	24 час	10 дней	20 дней	30 дней
вязкость цельной крови при скорости 200с ⁻¹ , сПз	5,36±0,14	5,33±0,15	5,25±0,14	5,47±0,11	5,59±0,14
вязкость цельной крови при скорости 20с ⁻¹ , сПз	5,75±0,36	6,11±0,43	7,27±0,45*	7,38±0,6	7,4±0,42*
вязкость плазмы, сПз	1,94±0,14	1,98±0,12	1,79±0,11	1,77±0,12	1,76±0,09
гематокрит %	37,0±1,4	38,0±1,5	38,0±1,6	39,0±1,2	38,0±1,5
фибриноген г/л	4,28±0,32	4,42±0,28	3,44±0,20*	3,5±0,18*	3,45±0,19*
тромбиновое время, с	19,2±1,9	20,2±2,0	19,2±1,8	18,4±2,1	17,8±1,7
АЧТВ, с	32,0±2,4	38,9±3,3	32,6±2,9	35,1±3,2	38,9±3,7
протромбиновый индекс, %	80,4±11,2	71,3±9,3	66,3±8,8	68,7±7,4	64,5±8,2
агрегация тромбоцитов, %	68,3±1,75	56,6±12,1	15,3±4,4*	16,8±3,8*	15,4±4,5*
ПДФ	<200	<200	<200	<200	<200
v-тромбинулин, МЕ/мл	64,2±9,4	56,4±7,0	21,7±4,6*	19,6±5,0*	19,0±4,8*
IV PF, МЕ/мл	17,3±4,1	13,2±2,5	6,2±1,1*	5,5±1,2*	5,7±1,5*
AT III, %	124,6±12,6	120,7±10,8	119,6±11,3	115,4±8,7	110,1±6,9
инд. агрегации эритроцитов	1	1,1	1,2	1,25	1,3

Примечание: статистическая достоверность по сравнению с исходными показателями: * - $p < 0,05$

вовало данным тест-системы "in vitro". В дальнейшем показатели агрегационной активности тромбоцитов при контрольном наблюдении оставались неизменными. Аналогичные изменения происходили с 4ФТ и β -тромбоглобулином.

Механизм влияния β -блокаторов на функцию тромбоцитов до конца не изучен. Так, считают, что атенолол снижает только агрегационную способность тромбоцитов, уменьшая их ответ на действие агонистов и, в частности, снижая связывание фибриногена с активированными гликопротеидными комплексами Пв-IIIa на их поверхности [9]. Однако в другом исследовании отмечено положительное влияние обзидана на адгезивную способность тромбоцитов [4].

Считают, что уменьшение реологических свойств крови при приеме обзидана обусловлено, в основном, снижением вязкости цельной крови, тогда как на вязкость плазмы он не оказывает выраженного влияния, несмотря на то, что под его воздействием происходит уменьшение в крови концентрации высокомолекулярных дериватов фибриногена [8].

Таким образом, разработанная нами система под-

бора препарата для монотерапии стабильной стенокардии напряжения II-III функциональных классов, основанная на клинических показателях и результатах применения тест-системы "in vitro" может быть применена для оптимизации антиангинальной терапии, особенно у больных, имеющих противопоказания к назначению антиагрегантов.

Выводы

1. Тест-система "in vitro" может применяться для сравнительной оценки выраженности антиагрегантного эффекта антиангинальных препаратов у больных со стабильной стенокардией напряжения.

2. Антагонисты кальция и β -блокаторы могут применяться при стабильной стенокардии напряжения II-III ФК не только как антиангинальные препараты, но и как средства, улучшающие гемореологические свойства крови, при условии положительного результата тест-системы "in vitro" у конкретного больного, если он имеет определенные противопоказания к назначению антиагрегантов.

Литература

1. Белоусов Ю.Б., Дудаев В.А. Тромбогенные аспекты атеросклероза. Физикохимические аспекты атерогенеза // 1986, с. 93-101.
2. Люсов В.А., Белоусов Ю.Б. Гемостаз и микроциркуляция при сердечно-сосудистых заболеваниях //Терапевтический архив, 1980, №5, с. 5-14.
3. Люсов В.А., Белоусов Ю.Б. Роль гемостаза и реологии крови в патогенезе ишемической болезни сердца //Кардиология, 1977, №5, с. 6-13.
4. Фуркало Н.К., Иващенко Т.И., Большакова Р.М. и др. Некоторые факторы и механизмы, влияющие на реологические свойства крови у больных ишемической болезнью сердца //Тер. архив, 1982, №11, с.119-122.
5. Червякова Г.А., Оптимизация антиагрегантной терапии у больных со стабильной стенокардией напряжения //Дисс. к.м.н., М., 1989, с. 35-47.
6. Born G.V.R., Cross J.I. The aggregation of blood platelets. // J.Physiol., 1963, V. 168, P. 178-195.
7. Jonson H. Effects by nifedipin on platelet function «in vitro» and «in vivo» // Thromb. Res. 21, 1981 p. 523-528.
8. Kiyomoto A., Sasaki J., Odawara A., et al. Inhibition of platelet aggregation by diltiazem // Circ. Res. 52, 1983, P. 115-119
9. Knight C.J., Panesar M., Wilson D.J. et al. Glyceryl trinitrate inhibits, but atenolol and amlodipine enhance, platelet activation "in vivo" // Eur. Heart J., 1996, V. 17, P. 328
10. Metha I.M. Influence of calcium-channel blockers on platelet function and arachidonic acid metabolism // Am.J.Cardiol. 55: 158B-164B, 1985.
11. Metha I.M., Metha P., Ostrowski N. Calcium blocker diltiazem inhibits platelet activation and stimulates vascular prostacyclin synthesis //Am. J. Med. Sci, 291, 1986, P. 20-24.
12. Rampling M.W., Gaffuli P.I. Determination of fibrinogen by sulfate method // Cl.Chem. Acta., 1976, V. 57, P. 43-52
13. Winter K. Scandinavian Adalat Conference., Copenhagen, 1990.
14. Winter K., Gleerup G., Hedner T. Platelet function and fibrinolytic activity in hypertension: differential effects of calcium antagonists and beta-adrenergic receptor blockers // J. Cardiovasc. Pharmacol., 1991, V.18, № 9, p. 41-44.

Поступила 24/03-2003