

## КЛИНИКА И ФАРМАКОТЕРАПИЯ

**ВЛИЯНИЕ АНТАГОНИСТОВ КАЛЬЦИЯ И  $\beta$ -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  $\beta$ -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  $\beta$ -адреноблокаторов [5];
2. Изучить влияние антагонистов кальция и  $\beta$ -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 финоптина — 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  $200 \text{ с}^{-1}$  и  $20 \text{ с}^{-1}$  по общепринятой методике, вязкость плазмы — при скорости  $100 \text{ с}^{-1}$ .

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 «Eliza-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  $\beta$ -тромбоглобулина определялось с помощью реагента «Elisa» —  $\beta$ -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  $\beta$ -блокаторов — атенололом в дозе 100 мг в сутки (n=18).

У девяти из 45-ти больных была выявлена резис-

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

| Показатели                                                   | Контроль-<br>ная группа<br>(n=15) | Исходные пока-<br>затели больных ИБС<br>(n=45) |
|--------------------------------------------------------------|-----------------------------------|------------------------------------------------|
| Вязкость цельной крови при скорости 200с <sup>-1</sup> , сПз | 4,96±0,05                         | 5,18±0,16                                      |
| Вязкость цельной крови при скорости 20с <sup>-1</sup> , 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.

**Показатели агрегации тромбоцитов у больных со стабильной стенокардией напряжения при использовании тест — системы “in vitro”**

| Больные ИБС<br>(n=45) | Адреналин-<br>индуцированная<br>агрегация(%) | Антагонист<br>кальция<br>+адреналин | Бета-блокатор<br>+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  $\beta$ -тромбоглобулина ( $\beta$ -ТГ) 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 1 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  $\beta$ -ТГ 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,  $\beta$ -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 <sup>-1</sup> , 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 <sup>-1</sup> , 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       |
| $\beta$ -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 <sup>-1</sup> , 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 <sup>-1</sup> , 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       |
| в-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  $\beta$ -тромбоглобулином.

Механизм влияния  $\beta$ -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 IIb-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  $\beta$ -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., Gleeup 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