

КАЗАНСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

ИЮЛЬ
АВГУСТ
2004

4

ТОМ
LXXXV

ИЗДАНИЕ МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ ТАТАРСТАНА И
КАЗАНСКОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО МЕДИЦИНСКОГО УНИВЕРСИТЕТА

ТЕОРЕТИЧЕСКАЯ И КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

УДК 616. 12 – 009. 7 : 616. 127 – 005. 4 – 085. 217. 34

ВОЗМОЖНОСТЬ ОЦЕНКИ АНТИТРОМБОЦИТАРНОГО И РЕОЛОГИЧЕСКОГО ЭФФЕКТОВ БЛОКАТОРОВ КАЛЬЦИЕВЫХ КАНАЛОВ И БЕТА-АДРЕНОБЛОКАТОРОВ С ПОМОЩЬЮ ТЕСТ-СИСТЕМЫ “IN VITRO” ДЛЯ ОПТИМИЗАЦИИ АНТИАНГИНАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

Г.А. Червякова

*Кафедра госпитальной терапии №1 (зав. – проф. В.А. Люсов) Российского
государственного медицинского университета, г. Москва*

Нарушения функциональной активности тромбоцитов и реологических свойств крови являются одним из пусковых механизмов развития ишемической болезни сердца (ИБС) [1, 2]. Для коррекции тромбогенных нарушений у больных с ИБС широко применяются антитромбоцитарные средства. Однако использование антиагрегантов ограничено у достаточно большого числа больных в связи с наличием противопоказаний, связанных с их побочными эффектами – аллергическими, токсическими, геморрагическими, а также желудочно-кишечными. Поэтому определенный интерес представляют данные о положительном влиянии на систему гемостаза других групп препаратов – блокаторов кальциевых каналов (БКК) и β -адреноблокаторов (БАБ) у больных ИБС.

Цель настоящего исследования: поиск путей оптимизации и индивидуализации применения БКК и БАБ у больных ИБС.

Были поставлены следующие задачи: 1) дифференцировать с помощью тест-системы “in vitro” группы больных ИБС, у которых введение БКК и БАБ вызывало снижение агрегационной способности тромбоцитов; 2) изучить влияние антагонистов кальция и БАБ на функцию тром-

боцитов и реологические свойства крови в процессе лечения больных.

Под наблюдением находились 45 мужчин, больных ИБС, в возрасте от 47 до 62 лет (средний возраст – $56,2 \pm 8,4$ года). У всех пациентов констатирована стабильная стенокардия напряжения II–III функциональных классов и выявлена повышенная агрегационная способность тромбоцитов. При постановке диагноза учитывались характерная клиническая картина заболевания, данные лабораторных исследований, а также результаты спирометрии и эхокардиографии. При скрининге исключались больные с заболеваниями печени, почек, легких, желудочно-кишечного тракта, эндокринной патологией, нарушениями ритма сердца и признаками недостаточности кровообращения.

На основе фотометрического метода оценки функциональной активности тромбоцитов [5] с графической записью процесса агрегации по O'Brien (1962) в модификации В.А.Люсова [3] нами была разработана тест-система “in vitro” с предварительным внесением в каждую кювету (пробирку) отдельно исследуемого антиангинального или антиагрегантного препарата объемом до 10 мкл. Конечная концентрация препарата в богатой тромбоцитами плазме для БКК составляла 20 мкг/мл,

для БАБ – 1 мкг/мл. Затем проводили регистрацию агрегационной активности тромбоцитов. Наиболее эффективным считался фармпрепарат, в наибольшей степени снижавший агрегацию тромбоцитов *in vitro* по сравнению с исходной величиной (с добавлением только адреналина).

Величину гематокрита определяли на спиральной центрифуге ЦУМ-8 (центрифугирование цельной крови в течение 5 минут со скоростью 5000 об./мин). Вязкость крови тестировали 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. Концентрацию фибриногена контролировали по методу M. Rampling [9]. Протромбиновый индекс исследовали по методу Квика. Содержание в плазме крови продуктов деградации фибриногена – ПДФ (D-димера) определяли с помощью иммуноферментной тест-системы фирмы “FGEN” (Австралия), концентрацию антитромбина III (АТ III) в плазме крови – с помощью набора фирмы “Boehringer” по методу Roka (1970), содержание протеина С в плазме крови – с помощью набора реагентов “Elisa”-protein C, активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) в плазме крови и тромбиновое время – с помощью стандартных наборов реагентов фирмы “Boehringer”, содержание концентрации β-тромбоглобулина (β-ТГ) – с помощью реагента “Elisa”-βTG “Boehringer”, четвертый фактор тромбоцитов (4ФТ) – с помощью реагента “Elisa”-4FT “Boehringer”.

1-ю группу составили 18 больных со стабильной стенокардией напряжения, получавших БКК изоптин в дозе 240 мг в сутки. Во 2-ю группу вошли 18 больных со стабильной стенокардией напряжения, находившихся на монотерапии препаратом группы БАБ атенололом в дозе 100 мг в сутки (n=18). У остальных 9 больных (3-я группа) была выявлена резистентность тромбоцитов при введении препаратов *in vitro*. Контрольную группу составили 15 мужчин (средний возраст – 29,2±4,6 года). Исходные показатели реологических свойств крови и тромбоцитарного гемостаза у обследованных больных со стабильной стенокардией напряжения представлены в табл. 1.

Наблюдение проводилось на протяжении всего периода монотерапии в течение 30 дней.

Показатели гемостаза и реологических свойств крови больных со стабильной стенокардией контролировали при поступлении больных в стационар до начала лечения и далее через сутки после начатой терапии, на 10, 20 и 30-е сутки, парал-

Таблица 1

Исходные показатели реологических свойств крови и тромбоцитарного гемостаза у больных со стабильной стенокардией напряжения до лечения по сравнению с таковыми в контрольной группе

Показатели	Контрольная группа (n=15)	Исходные показатели у больных ИБС (n=45)
Вязкость цельной крови при скорости 200 с ⁻¹ , сПз	4,96±0,05	5,18±0,16
Вязкость цельной крови при скорости 20 с ⁻¹ , сПз	6,76±0,48	8,36±0,32**
Вязкость плазмы при скорости 100 с ⁻¹ , 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
β-ТГ, МЕ/мл	24,2±3,2	56,0 ± 8,7*
4ФТ, МЕ/мл	4,8±2,1	15,9 ± 3,9*
АТ III, %	90,4±5,4	120,4 ± 10,9

Изменения показателей достоверны по сравнению с контролем — (при * p<0,05, ** p<0,01).

лельно оценивали клиническую эффективность лечения, в частности суточное количество приступов стенокардии, частоту приемов нитроглицерина, продолжительность пребывания больных в стационаре.

При сравнении исходных показателей реологических свойств крови и тромбоцитарного гемостаза у больных ИБС со стабильной стенокардией напряжения и лиц контрольной группы (табл. 1) у первых констатированы статистически достоверное повышение содержания фибриногена в крови, увеличение вязкости крови при низких скоростях сдвига, а также гиперагрегация тромбоцитов с повышением содержания β-ТГ и 4ФТ. Показатели агрегации тромбоцитов у больных ИБС при применении тест-системы “*in vitro*” с целью подбора оптимальной терапии отражены в табл. 2.

У пациентов 1-й группы максимальное снижение агрегации тромбоцитов происходило в ответ на введение в плазму крови *in vitro* 20 мкг/мл изоптина, что являлось критерием выбора данного препарата для монотерапии, поэтому у них препаратом выбора по тест-системе явился изоптин в дозе 240 мг/сут. В процессе монотерапии происходило статистически достоверное снижение функциональной

Таблица 2

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

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

Изменения степени агрегации тромбоцитов с добавлением лекарственных препаратов достоверны по сравнению с адреналин-индуцированной активностью тромбоцитов – * $p < 0,05$.

активности тромбоцитов, подтвержденное уменьшением концентрации 4ФТ и β -ТГ в плазме крови. Одновременно уменьшалась вязкость плазмы и цельной крови, снижалась концентрация фибриногена (табл. 3). Максимальный антиагрегантный эффект изоптина достигался на 10-е сутки и сохранялся в течение всего периода наблюдения. Положительный клинический эффект проявлялся в улучшении самочувствия больных, а в дальнейшем – и в увеличении толерантности к физической нагрузке. Кроме того, нами зарегистрировано снижение вязкости цельной крови при лечении антагонистами кальция. Снижение концентрации 4ФТ, β -ТГ и функ-

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	Динамика показателей			
		через 24 часа	через 10 дней	через 20 дней	через 30 дней
Вязкость цельной крови при скорости 200 с ⁻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 20 с ⁻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 -ТГ, МЕ/мл	49,2±8,4	37,5±6,8	25,2±5,9*	27,5±6,0*	21,8±5,2*
4ФТ, МЕ/мл	15,6±3,8	11,8±2,3	6,9±1,2*	5,2±1,4*	5,3±1,2*
АТ III, мг%	120,7±10,3	116,6±11,2	117,8±10,4	111,4±9,0	102,5±5,7

* $p < 0,05$ по сравнению с исходными показателями. То же в табл. 4

Таблица 4

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

Показатели	Исходные показатели	Динамика показателей			
		через 24 часа	через 10 дней	через 20 дней	через 30 дней
Вязкость цельной крови при скорости 200 с ⁻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 20 с ⁻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
β -ТГ, МЕ/мл	64,2±9,4	56,4±7,0	21,7±4,6*	19,6±5,0*	19,0±4,8*
4ФТ, МЕ/мл	17,3±4,1	13,2±2,5	6,2±1,1*	5,5±1,2*	5,7±1,5*
АТ III, мг%	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

циональной активности тромбоцитов под действием антагонистов кальция отмечено в работах ряда авторов [2, 5, 8, 11]. Процессы нормализации вязкостно-текучих свойств крови при лечении антагонистами кальция объясняются с позиции влияния этих препаратов на фибринолиз и проявляются снижением концентрации фибриногена и высокомолекулярных дериватов в плазме крови. Так, в процессе лечения ислрадипином было выявлено повышение фибринолитической активности крови, что связано с повышением уровня тканевого активатора плазминогена [10].

У 18 больных со стабильной стенокардией (2-я группа) зарегистрировано снижение агрегационной способности тромбоцитов при введении в плазму крови *in vitro* 1 мкг/мл обзидана, что явилось основанием для назначения в качестве монотерапии БАБ атенолола в суточной дозе 100 мг в течение 30 дней. По результатам динамического наблюдения на фоне проводимого лечения БАБ к 10-му дню происходили 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). Статистически достоверное снижение агрегации тромбоцитов от 68,3 до 15,3% отмечалось на 10-е сутки и соответствовало данным тест-системы "in vitro". Достигнутый антиагрегационный эффект сохранялся в течение всего периода наблюдения и сопровождался снижением активности 4ФТ и β -ТГ.

Механизм влияния БАБ на функцию тромбоцитов до конца не изучен. По мнению некоторых исследователей, атенолол снижает только агрегационную способность тромбоцитов, уменьшая их ответ на действие агонистов, в частности, снижая связывание фибриногена с активированными гликопротеидными комплексами Pb-IIIa на их поверхности [7]. Однако в исследовании Н.К. Фуркало и соавт. [4] отмечено положительное влияние обзидана на адгезивную способность тромбоцитов. По-видимому, уменьшение реологических свойств крови при приеме обзидана обусловлено в основном снижением вязкости цельной крови, тогда как на вязкость плазмы он не оказывает выраженного воздействия, несмотря на то что под его влиянием происходит уменьшение в крови концентрации высокомолекулярных дериватов фибриногена [4, 6].

Таким образом, разработанная нами тест-система определения антиагрегационной эффективности БКК и БАБ у больных ИБС со стабильной стенокардией II-III функциональных классов может быть рекомендована для оптимизации подбора

антиангинальной терапии, особенно у больных, имеющих противопоказания к назначению стандартных антиагрегантов.

ВЫВОДЫ

1. Сравнительная оценка выраженности антиагрегантного эффекта антиангинальных препаратов у больных со стабильной стенокардией напряжения может осуществляться с помощью предложенной нами тест-системы "in vitro".

2. При наличии противопоказаний к назначению антиагрегантов у больных со стабильной стенокардией II-III функциональных классов блокаторы кальциевых каналов и β -адреноблокаторы могут применяться под контролем этой тест-системы не только как антиангинальные препараты, но и как средства, улучшающие гемореологические свойства крови.

ЛИТЕРАТУРА

1. Белоусов Ю.Б., Дудаев В.А. Тромбогенные аспекты атеросклероза. /Физико-химические аспекты атерогенеза. – М., 1986. – С. 93–101.
2. Люсов В.А., Белоусов Ю.Б. // Тер. арх. – 1980. – №5. – С. 5–14.
3. Люсов В.А., Белоусов Ю.Б. // Кардиология. – 1977. – №5. – С. 6–13.
4. Фуркало Н.К., Иващенко Т.И. и др. // Тер. арх. – 1982. – № 11. – С. 119–122.
5. Born G.V.R., Cross J.I. // J.Physiol. – 1963. – Vol. 168. – P. 178–195.
6. Kiyomoto A., Sasaki J. et al. // Circ. Res. – 1983. – Vol. 52. – P. 115–119.
7. Knight C.J., Panesar M. et al. // Eur. Heart J. – 1996. – Vol. 17. – P. 328
8. Metha I.M., Metha P., Ostrowski N. // Am. J. Med. Sci. – 1986. – Vol. 291. – P. 20–24.
9. Rampling M.W., Gaffili P.I. // Cl. Chem. Acta. – 1976. – Vol. 57. – P. 43–52.
10. Winter K. Scandinavian Adalat Conference. – Copenhagen, 1990.
11. Winter K., Gleerup G., Hedner T. // J. Cardiovasc. Pharmacol. – 1991. – Vol. 18. – № 9. – P. 41–44.

Поступила 21.04.04.

ESTIMATION OF ANTIPLATELET AND REOLOGICAL EFFECT OF CALCIUM CHANNEL BLOCKERS AND β -ADRENOBLOCKERS IN TEST-SYSTEM IN THERAPY FOR OPTIMAL ANTIANGINAL THERAPY IN PATIENTS WITH ISCHEMIC HEART DISEASE

G.A. Chervyakova

S u m m a r y

Results of the study of antiplatelet and reological effect of calcium channel blockers (isoptine) and β -adrenoblockers (atenolol) in patients with stable angina pectoris of the II–III functional class are presented. Choice of medication and the treatment control was carried out according to the results of the developed test-system "in vitro".